DAS SCHILDDRÜSENKARZINOM

IM BAYERISCHEN STRUMAENDEMIEGEBIET

Christoph Schubert

Diss
München
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554812_0009

DAS SCHILDDRÜSENKARZINOM

IM BAYERISCHEN STRUMAENDEMIEGEBIET

Christoph Schubert

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. M. Eder

DAS SCHILDDRÜSENKARZINOM IM BAYERISCHEN STRUMAENDEMIEGEBIET (1976 - 1980)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph Schubert
aus
Obing
1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. U. Löhrs
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Eder
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	26. Februar 1985

Für meine Eltern und Lehrer

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Fragestellung	1
2.	Material und Methode	2
2.1.	Material	2
2.2.	Methode	2
2.2.1.	Archivarbeit	2
2.2.2.	Revision der histologischen Präparate	2
2.2.3.	Krankenblattauswertung	3
2.2.4.	Anamneseerhebung und Verlaufsbeobachtung	3
2.2.5.	Daten aus dem Deutschen Statistischen Bundesamt	10
2.2.6.	Statistische Auswertung	10
3.	Ergebnisse Teil A. Pathologie	11
3.1.	Epidemiologie	11
3.2.	Histologie	13
	A) Schilddrüsenoperationen der Jahre 1976 - 80	13
	1. Knotige Kolloidstruma	13
	2. Adenome und atypische Adenome	15
	B) Die Malignome	15
	1. Histologie der malignen Strumen	15
	2. Gegenüberstellung der ursprünglichen und der revidierten Diagnose	17
	3. Histologie und Geschlecht	18
	4. Histologie, Geschlecht und Alter	18
	5. Histologie der follikulären Karzinome einschließlich onkozytärer follikulärer Karzinome nach Altersgruppen	22
	6. Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Ca-Typen im Beobachtungszeitraum	22
	7. Häufigkeit der differenzierten Malignome	25
	8. Entstehung undifferenzierter aus differenzierten Malignomen	25

Seite

C) Histologie und Tumorausbreitung 25

1. Übersicht 25

2. Analyse der pT-Stadien im Vergleich 26

3. Analyse der pN-Stadien im Vergleich 28

4. Darstellung der pTN- und M-Stadien einzelner Tumortypen 29

5. Histologiebezogene Darstellung der pT-Stadien im Vergleich mit intraoperativen Befunden 33

a) Tumorgröße 33
b) Tumorausdehnung 35
c) Tumorlokalisation 36
d) Zufallsbefunde 39

6. Multifokale Entstehung und intrathyreoidale Ausbreitung 39

a) Multifokale Entstehung 39
b) Intrathyreoidale Ausbreitung 42

7. Mikrokarzinome (sog. "okkulte" Karzinome 45

3.3. Prognose 47

Teil B: Klinik

3.4. Anamnese 57

3.4.1. Vorausgegangene Röntgen-Bestrahlungen der Kopf-Hals-Region 57

3.4.2. Dauer der Kropf-Anamnese 59

3.4.3. Vorausgegangene Schilddrüsen-Operationen 64

3.4.4. Vorausgegangene Medikationen 66

3.5. Diagnostik 66

3.5.1. Präoperative radiologische Untersuchungen 66

3.5.2. Präoperative zytologische Untersuchungen 70

3.5.3. Präoperative histologische Untersuchungen 72

3.5.4. Intraoperative histologische Untersuchungen (Schnellschnitte) 72

3.5.5. Prä-, intra- und postoperativ diagnostizierte Metastasen 77

3.5.6. Hämatogene Metastasierung papillärer Karzinome und deren follikulärer Differenzierungsgrad 84

Seite

3.6. Therapie 85
3.6.1. Operation bzw. Primärtherapie 85
3.6.2. Postoperative Therapie 88

3.7. Verlauf 92
3.7.1. Beobachtungszeitraum 92
3.7.2. Postoperativ aufgetretene Rezidive 92
3.7.3. Zum Tode führende Krankheit bzw. Todesursache 94
3.7.4. Zum Zeitpunkt des Todes bekannte Rezidive und/oder Metastasen 96
3.7.5. Obduktion 96

3.8. Kasuistik 98
3.8.1. Gesonderte Verlaufsbeobachtung und Fallbeschreibung 98
3.8.2. Tumoröse Zweiterkrankungen 99

4. Diskussion 100

5. Zusammenfassende Schlußfolgerung 146

6. Kurzzusammenfassung 153

7. Anhang 154
WHO-Einteilung und postoperative Stadieneinteilung der UICC für Schilddrüsentrumoren

8. Literatur 157

... Und Wissenschaft ist ... gar nichts anderes als eben das "Versessensein auf das Finden von Unterschieden"...

HERMANN HESSE

In: "Narziß und Goldmund"

1. Einleitung und Fragestellung

Das Schilddrüsenkarzinom gehört mit einem Anteil von etwa 1 % zu den selteneren malignen Tumoren. Die Statistik zeigt, daß Krebserkrankungen allgemein in den letzten Jahren immer häufiger zu werden scheinen. Bei der Diskussion um Ätiologie und Häufigkeit muß allerdings berücksichtigt werden, daß die Zahlen der absoluten Inzidenz und Prävalenz zunehmend durch präzisere Diagnostik und konsequente Forschung beeinflußt werden. Schilddrüsentumoren sind ein gutes Beispiel für den Fortschritt diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten in Abhängigkeit vom gewonnenen Wissensstand. Es gilt daher, weitere, möglichst aussagekräftige Beziehungen herzustellen zwischen Epidemiologie, Histologie und biologischem Tumorverhalten. Die deutschen Endemiegebiete gehören zu den wenigen, in denen noch keine generelle Jodsalz-Prophylaxe zur Begegnung der Jodmangel-Struma eingeführt wurde. Folgende Fragen stehen nun im Vordergrund: Hat sich die Morphologie der Schilddrüsenkarzinome auch ohne systematisierte Jodsalz-Prophylaxe im Laufe der letzten Jahre geändert?
Welche Prognose haben derzeit die einzelnen Tumortypen?
Gibt es einen Zusammenhang zwischen Art und Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen und der Strumainzidenz in Jodmangel-Endemiegebieten bzw. Nichtendemiegebieten?
Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist eine Untersuchung von 165 malignen Schilddrüsentumoren des bayerischen Strumaendemiegebietes im Zeitraum von 1976 - 1980 aus dem Blickwinkel der Pathologie.

2. Material und Methode

2.1. Material

Unter den insgesamt 190 634 Eingangsfällen des Pathologischen Instituts der Universität München in den Jahren 1976 - 80 wurden 165 (0,09 % von 190 634 F.) Malignome der Schilddrüse gefunden. 155 primär von der Schilddrüse ausgehende Tumoren wurden eingehender untersucht hinsichtlich Anamnese, Diagnostik, Therapie und Verlauf.

2.2. Methode

2.2.1. Archivarbeit

Aus sämtlichen Eingängen histologisch zu beurteilender Präparate des Pathologischen Instituts der Universität München in den Jahren 1976 - 80 wurden anhand der Tageslisten des Instituts alle die Schilddrüse betreffenden Positionen (3615 Fälle) festgehalten. Anschließend wurden alle 3615 diese Positionen dokumentierenden Befunde des Archivs nach Hinweisen auf ein Schilddrüsenkarzinom bzw. -malignom durchsucht und im positiven Fall herausgenommen. Registriert wurden ferner 13 verschiedene Krankheitsbilder (s. Abschn. 3.7.2.) der gesamten Schilddrüsenpathologie, also im wesentlichen Adenome, Strumen und Hyperthyreosen, sowie einige seltenere Krankheiten.

2.2.2. Revision der histologischen Präparate

Ohne Vorkenntnisse der ursprünglichen Diagnosen wurden alle Präparate von Neuem untersucht und nach den Kriterien der WHO-Einteilung (Hedinger u. Sobin 1974, s. Anhang) und nach der postoperativen Stadieneinteilung der UICC (1979, s.Anhang) nochmals klassifiziert. Dazu dienten die vorhandenen Archivpräparate oder von den Paraffinblöcken neu angefertigte Schnittstufen. Dabei wurden neben Histologie und TNM-Stadium

folgende weitere Parameter berücksichtigt und aufgrund klinischer Angaben (auf dem Antrag zur histologischen Begutachtung), soweit vorhanden, beurteilt:

- Alter
- Geschlecht
- Operationsverfahren (Total-, Subtotal-, Palliativ-Resektion, Probe-Excision)
- Lokalisation innerhalb der Schilddrüse
- Intrathyreoidale Ausbreitung
- Multifokale Entstehung
- Rezidive
- Schnellschnitt-Untersuchungen

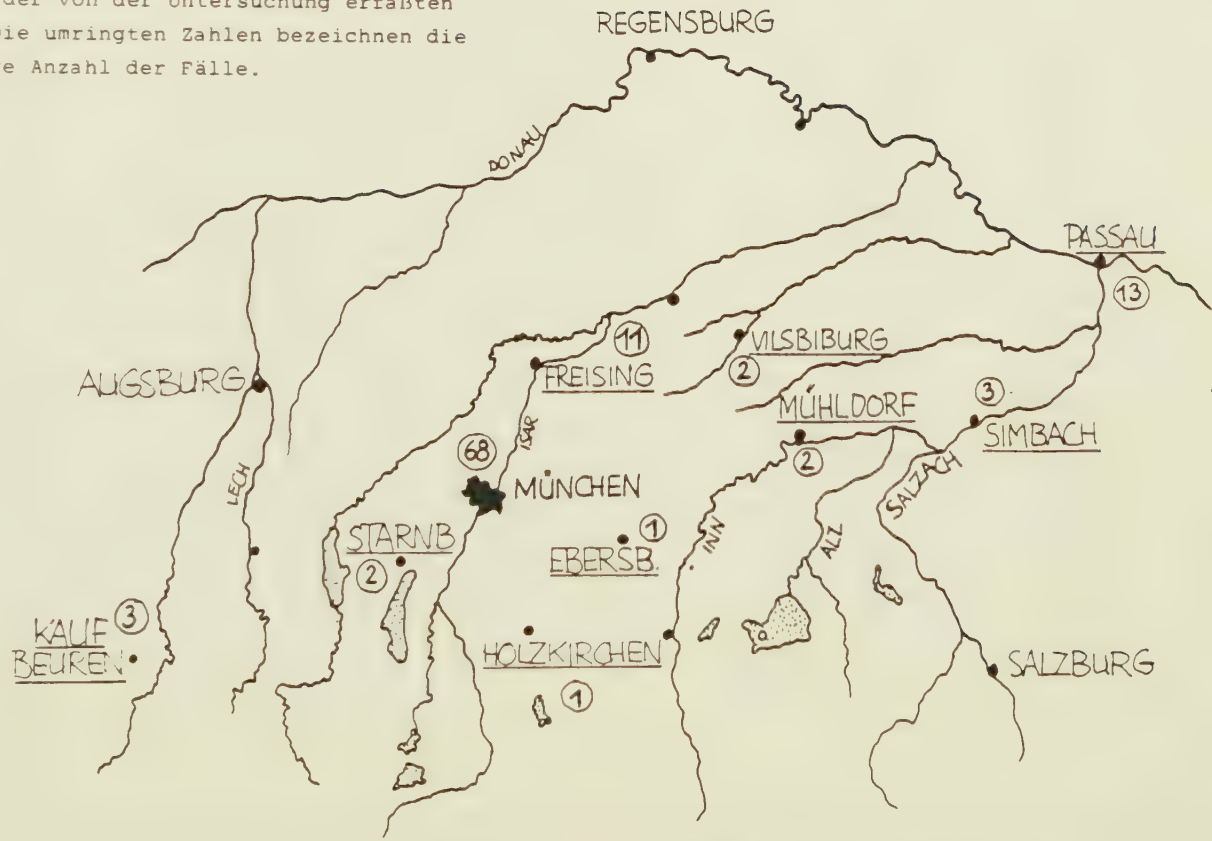
2.2.3. Krankenblattauswertung

Anhand der Namen und Geburtsdaten waren in den einzelnen Kliniken des Strumaendemiegebietes (Abb. 1) die Krankenblätter zu erhalten. Erste Angaben zu Anamnese, Diagnostik, Therapie und Verlauf konnten bereits hier gewonnen werden. Außerdem ließ sich die Adresse des jeweiligen Hausarztes ermitteln.
Mehrere Krankenblätter waren wegen Archivverlegung zur Untersuchungszeit nicht greifbar gewesen oder überhaupt verloren gegangen. Eine Krankengeschichte war angeblich irrtümlich nach dem Tode eines Patienten sofort vernichtet worden. Die häufige, allgemein üblich gewordene Einleitung in Arztbriefen "die Anamnese des Patienten dürfen wir als bekannt voraussetzen" erschwerte bei zudem fehlenden früheren Unterlagen in zahlreichen Fällen die gründliche Untersuchung.

2.2.4. Anamneseerhebung und Verlaufsbeobachtung

2,5 Jahre nach dem Beobachtungszeitraum von 1976 - 80 erhielt jeder Hausarzt der betreffenden Patienten einen Erhebungsbogen (Abb. 2) zugesandt, mit der Bitte um Be-

Abb. 1: Das oberbayerische Strumaendemiegebiet. Unterstrichene Orte kennzeichnen den Einzugsbereich der von der Untersuchung erfaßten Fälle. Die umringten Zahlen bezeichnen die jeweilige Anzahl der Fälle.



Betreff: Struma maligna-Studie

Name, Vorname des/der Patienten(in):
Geb.-Datum/Alter:
J.Nr./Datum der histol.Untersuchung:
Pathol.-anatomische Diagnose:

Wir bitten höflich um eine möglichst vollständige Beantwortung der folgenden Fragen aufgrund der Krankengeschichte:

1. Anamnese:

1.1. Sind der Struma maligna (Sm)-Operation Rö.-Bestrahlungen Kopf-Hals-Region vorausgegangen (evtl.in der Jugend/Kindh

ja, wann? Bestrahlungsfeld?
nein nicht bekannt

1.2. Seit wann ist die Vergr. d. SD bekannt? Seit wann zusätzliche Vergr SD festgestellt (Wachstum)?

1.3. Sind der Sm-Operation andere Schilddrüsen-Operationen vor gegangen?

ja, weshalb? wann?
nein nicht bekannt

1.4. Ist der Sm-Operation eine Behandlung mit Zytostatika, Sch drüsen-Hormon oder thyreostatischen Medikamenten vorausge gangen?

ja, welche?
wann, wie lange?
nein nicht bekannt

Abb. 2: Erhebungsbogen, Blatt 1

2. Diagnostik:

2.1. Präoperative radiologische Untersuchungen?

ja, welche, Ergebnis?

nein

2.2. Präoperative zytologische Untersuchung?

ja, Ergebnis, durch wen (evtl. Untersuchungs-Nr.)?

nein nicht bekannt

2.3. Präoperative histologische Untersuchung?

ja, Ergebnis, durch wen (evtl. Untersuchungs-Nr.)?

nein nicht bekannt

2.4. Intraoperative histologische Untersuchung (Schnellschnitt)?

ja, Ergebnis, durch wen (evtl. Untersuchungs-Nr.)?

nein

3. Befund bei Operation:

3.1. Ausdehnung/Größe des SD-Malignoms bei Diagnosestellung bzw. Operation (z.B. Tumorausdehnung innerhalb der SD, Überschreitung der Organgrenzen)?

3.2. Wurden bei der präoperativen Diagnostik oder bei der Operation Metastasen festgestellt?

ja lymphogen, wo?

hämatogen, wo?

nein

4. Therapie:

4.1. Art der Operation?

4.2. Postoperative Therapie?

5. Verlauf

Abb. 2: Erhebungsbogen, Blatt 2

5.1. Lebt der/die Patient(in) noch ?

ja nein

nicht bekannt

5.2.1. Wenn ja, sind Tumor-Rezidive bekannt?

ja, Ausdehnung?

nein

5.2.2. Metastasen?

ja, wo?

nein

5.3. Wenn der/die Patient(in) verstorben ist, zum Tode führende Krankheit(en)?

5.3.1. Todesursache?

5.3.2. Waren zum Zeitpunkt des Todes ein SD-Malignom-Rezidiv oder Metastasen bekannt?

ja, wo?

nein

5.3.3. Wurde eine Qbduktion durchgeführt?

ja, wo bzw. durch wen (evtl. S.-Nr.)?

nein nicht bekannt

6. Hausarzt des/der Patient(in)?

7. Bemerkungen:

Abb. 2: Erhebungsbogen, Blatt 3

Fragebogen

Name ..... Vorname .....

Geb.:Datum:

1.) Ist in Ihrer Jugend eine Röntgen-Bestrahlung des Halses durchgeführt worden?

Ja Nein weiß nicht

Wenn ja, wann?

2.) a) Seit wann hatten Sie vor der Operation eine Vergrößerung Ihrer Schilddrüse festgestellt?

b) Trat erst in dem Jahr oder in den Wochen/Monaten vor der Schilddrüsen-Operation eine Schilddrüsenvergrößerung auf?

Ja Nein

Oder nahm die vorher vorhandene Vergrößerung zu?

Ja Nein

3.) Waren Sie früher schon einmal an der Schilddrüse operiert worden?

Ja Nein

Wenn ja, wann (evtl. ungefähre Zeitangabe)?

Abb. 3: modifizierter Erhebungsbogen, Blatt 1

4.) Wurde nach der Operation eine weitere Behandlung durchgeführt?

a) mit Tabletten oder Tropfen? - Ja Nein

Wenn ja, welche?

b) mit Bestrahlung? Ja Nein

5.) Trat ein Rückfall der Schilddrüsenerkrankung auf?

Ja Nein

Wenn ja, wann?

Wurden Sie deshalb behandelt, wenn ja, auf welche Weise?

Name, Adresse und Tel.Nr. des derzeit behandelnden Hausarz

Besten Dank für Ihre Mühe!

Abb. 3: modifizierter Erhebungsbogen, Blatt 2

antwortung wichtiger Fragen zu Anamnese, Diagnostik, OP-Befund, Therapie und Verlauf. Ein Teil der Fälle mußte wiederholt angeschrieben werden, da Patienten die Wohnung und/oder den Hausarzt gewechselt hatten. In einigen weiteren Fällen erhielten die Patienten persönlich einen gesonderten, modifizierten Fragebogen (Abb. 3), da der behandelnde Arzt entweder nicht zu erreichen war, bzw. durch abhanden gekommene Unterlagen und ähnliche Schwierigkeiten keine Informationen zu erhalten waren. Einige Erhebungsbögen kamen nur bruchstückhaft oder überhaupt unbearbeitet zurück.

2.2.5. Daten aus dem Deutschen Statistischen Bundesamt

Zur Beschreibung der Epidemiologie waren aus dem Deutschen Statistischen Bundesamt wichtige Daten zur Bevölkerungsstatistik zu erhalten, und zwar für Bundesrepublik Deutschland und Bayern getrennt.

2.2.6. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Alters-, Geschlechts- und Häufigkeitsverteilung der Malignome bedienten wir uns des t-Testes nach Student zum Vergleich paariger, unverbundener Stichproben; es wurde ein mechanischer Rechner der Firma Olivetti verwendet.
Zur Auswertung der Prognose der einzelnen Tumortypen standen aus technischen Gründen erst 2,5 Jahre Beobachtungszeitraum zur Verfügung. Mit Hilfe der Rechenanlage des Rechenzentrums im Universitätsklinikum Großhadern wurden deshalb die 5-Jahres-Überlebensraten nach der aktuarischen Methode ermittelt.

3. Ergebnisse

Teil A: Pathologie

3.1. Epidemiologie

1980 sind in Bayern von jeder Million Einwohner 11 242 Menschen gestorben. 2336 dieser 11 242 Menschen, das ist ein Fünftel (20,8 %), litten an einer bösartigen Neubildung (ohne Lymphatische und blutbildende Organe). Nur 19 dieser 2336 Tumorpatienten hatten Schilddrüsenkrebs. Das Schilddrüsenkarzinom zählt somit zu den selteneren Todesursachen; wie Tab. 1 zeigt, bestehen jedoch erhebliche regionale Unterschiede: In den Jahren 1976 - 80 starben in Bayern durchschnittlich 19,6 von 1 Million Menschen pro Jahr an diesem Tumor, in der gesamten Bundesrepublik jedoch nur durchschnittlich 14,2 von 1 Million. Eine ähnliche Differenz läßt sich feststellen, wenn man den Anteil der Schilddrüsenkarzinome an allen bösartigen Neubildungen (außer den lymphat. und blutbildenden Organen) in Bayern mit der gesamten Bundesrepublik vergleicht: (Tab. 2). In Bayern betrug der Prozentsatz in den Jahren 1976 - 80 durchschnittlich 0,84 %, während in der gesamten BRD im Mittel nur 0,60 % aller Malignome von der Schilddrüse ausgingen. Dementsprechend verhielt sich auch der relative Anteil der Schilddrüsenmalignome an den Gesamt-Todesfällen in Bayern und der BRD.(Durchschnittlich 0,17 % bzw. 0,12 % von allen Gestorbenen).
Das bei allen Schilddrüsenkarzinomen stark zu ungunsten der Frauen verschobene Geschlechtsverhältnis ist in den beiden Kollektiven "Bayern" und "gesamte BRD" nahezu identisch (weiblich : männlich jeweils etwa 2,3 : 1), während zum eigenen Untersuchungsgut ein Unterschied deutlich wird: w : m = 2,8 : 1 (Tab. 3).

Jahr	Bayern	BRD
1976	20,0	13,9
1977	19,2	14,6
1978	19,1	13,3
1979	20,5	14,7
1980	19,2	14,3
Durchschnitt	19,6	14,2

Tab. 1: Am Schilddrüsenkarzinom Verstorbene je 1 Million Einwohner in den Jahren 1976 - 80 in Bayern und der gesamten BRD

Jahr	Bayern	BRD
1976	0,86	0,60
1977	0,82	0,62
1978	0,82	0,56
1979	0,88	0,62
1980	0,82	0,59
Durchschnitt	0,84	0,60

Tab. 2: Relativer Anteil maligner Schilddrüsentumoren an bösartigen Neubildungen (ohne lymphat. und blutbildende Organe) in den Jahren 1976 - 80 in %

Jahr	Bayern		BRD		Eigene Unters.	
	m	w	m	w	m	w
1976	27	73	31	69	32	68
1977	32	68	31	69	29	71
1978	29	71	28	72	18	82
1979	31	69	28	72	32	68
1980	34	66	29	71	29	71
Durchschnitt	30	70	29	71	26	74
Geschlechts-verhältnis	1 : 2,3		1 : 2,4		1 : 2,8	

Tab. 3: Geschlechtsverhältnis bei Schilddrüsenmalignomen der Jahre 1976 - 80 in Bayern und der BRD in %

3.2. Histologie

A) Schilddrüsenoperationen der Jahre 1976 - 80

Das Institut für Pathologie der Universität München hatte in den Jahren 1976 - 80 für die Kliniken der Innenstadt und seine Außenstelle Großhadern sowie für die umliegenden Kliniken seines Einzugsbereiches insgesamt 190 634 Eingangsfälle zu bearbeiten. 3615 Präparateserien und Befunde, das sind 1,9 % dieser Eingangsfälle, dokumentieren die histologische Diagnose von allen Schilddrüsenoperationen. 165 dieser 3615 Befunde beschreiben ein Malignom der Schilddrüse, das sind 4,6 % Malignome von 3615 Strumen bzw. 4,3 % (von 3615) primär vom Schilddrüsengewebe ausgehende Karzinome (vgl. Abschn. 3.2.B). Von allen 190 634 Eingangsfällen des Beobachtungszeitraumes sind somit nicht ganz 0,09 % Schilddrüsenmalignome. Bevor im Einzelnen auf die Histologie der Karzinome eingegangen wird, sollen die 3615 Schilddrüsenoperationen etwas weiter aufgegliedert werden (Tab. 4).

1. Knotige Kolloidstruma

Etwa 4/5 (81 % vom 3615 F.) der Operationspräparate waren knotige Kolloidstrumen, die am weitaus häufigsten für sich alleine vorkamen, zum Teil aber mit Adenomen, adenomatösen Proliferationen und Hyperplasien, sowie mit Karzinomen und einigen selteneren Krankheitsbildern (Tab. 4) zusammen beschrieben wurden. Nicht immer war jedoch bei derartigen Befunden das Vorliegen einer knotigen Kolloidstruma ausdrücklich erwähnt, wie sich bei der histologischen Revision der 165 Malignom-Präparate gezeigt hat.
Tab. 5 zeigt, wie häufig die einzelnen histologischen Karzinomtypen in einer Struma nodosa colloides vorgekommen sind. (Diesen Ergebnissen liegt bereits die mikroskopische Revision der 155 primär vom Schilddrüsengewebe ausgehenden Tumoren zugrunde). Mehr als durchschnittlich 4/5 der Karzinome waren mit einer benignen Kolloidstruma vergesellschaftet, lediglich die undifferenzierten Tumoren kommen offenbar auch

Schilddrüsenoperationen gesamt		3615	100 %
davon	Malignome	165	4,6 %
	"gewöhnliche" Adenome	919	25,4 %
	autonome Adenome	68	1,9 %
	atypische Adenome	83	2,3 %
	Strumen m.mäß. - verst. Prolif.	117	3,2 %
	Strumen m. adenomat. Prolif.	120	3,3 %
	Strumen m. adenomat. Hyperpl.	195	5,4 %
	Strumen b. M. Basedow	67	1,9 %
	Strumen b. Hyperthyreose	39	1,1 %
	Thyreoiditis de Quervain	18	0,5 %
	Thyreoiditis lymph. Hashimoto	11	0,3 %
	Thyreoiditis chron. unspez.	8	0,2 %
	Riedel-Struma	2	0,05 %
	knotige Kolloid Struma	2920	81 %

Tab. 4: Gliederung der 3615 Schilddrüsenbefunde von 1976 - 80

	fol	pap	ana	med	zus
Struma nodosa colloides	45(83%)	49(89%)	26(72%)	8(89%)	128(8
von Karzinomen insges.	53	57	36	9	155(1

Tab. 5: Koinzidenz der Struma maligna mit der Struma nod.coll.

öfter ohne Knotenkropf vor. (Vgl. Abschn. 3.4.3. "Vorausgegangene Schilddrüsenoperationen).
Das Geschlechtsverhältnis der 3450 benignen Strumen betrug 4,3 Frauen zu 1 Mann.

2. Adenome und atypische Adenome

Das größte Kontingent nach den Knotenkröpfen bildeten die gutartigen Tumoren der Schilddrüse im engeren Sinn, die Adenome (30 % vom 3615 Schilddrüsenoperationen). Von diesen 1070 Adenomen waren 68 autonom (6,4 %) und 83 (7,8 % von 1070) wiesen mäßige bis schwere Atypien auf, die sich jedoch nicht, wie in vielen anderen Fällen mit entsprechender Anamnese, auf die Therapie mit Thyreostatika zurückführen ließen. Das Geschlechtsverhältnis der Patienten mit atypischen Adenomen betrug etwa 2,5 Frauen zu 1 Mann (59 zu 24). Bemerkenswert erscheint ferner, daß 25 der 83 atypischen Adenome (30 %) als onkozytär beschrieben wurden, wobei 21 Frauen, aber nur 4 Männer betroffen waren (das Geschlechtsverhältnis Frauen zu Männer ergibt hier 5,3 : 1). Der Prozentsatz onkozytärer Adenome an der Gesamtzahl der Schilddrüsenadenome (also einschließlich der atypischen) beträgt jedoch nur 7,8 % von 1070. Bei den Strumen mit verstärkter Proliferation, adenomatöser Proliferation oder adenomatöser Hyperplasie wurden ebenfalls onkozytäre Umwandlungen beschrieben: 30 von insgesamt 432 Fällen, das sind 6,9 %, was in etwa auch dem Anteil onkozytärer Adenome an der Gesamtzahl aller Adenome entspricht.

3.2. B) Die Malignome

1. Histologie der malignen Strumen

Von allen im Beobachtungszeitraum von 1976 - 80 gefundenen 165 Malignomen der Schilddrüse entstammen nur 155 dem Schilddrüsengewebe selbst, während 10 Fälle (6 % von 165) eine organfremde Histologie aufweisen; Tab. 6 veranschaulicht die Häufigkeit der einzelnen Tumorformen.

Histologie	n	%
pap.	57	34,5
foll.	53	32
anapl.	36	22
med.	9	5,5
andere	10	6
Gesamt	165	100

Histologie	n
Plattenepithel-Ca	3
Malignes Lymphom	2
Hypernephrom	3
Mamma-Ca	1
Nicht lokalisiert solides Ca	1
Gesamt	10

Tab. 6: Häufigkeit der histologischen Tumortypen bei 165 Schilddrüsenmalignomen und Aufschlüsselung der Position "andere"

Urspr. Diagnose			Revidierte Diagnose
	foll	Ca	überw.foll.diff.pap Ca
mäß. diff.	foll	Ca	überw.foll.diff.pap Ca
	foll	Ca	überw.foll.diff.pap Ca
	foll	Ca	überw.foll.diff.pap Ca
	foll	Ca	überw.foll.diff.pap Ca
gering diff.	foll	Ca	teilw.gering diff.pap Ca
gering diff.	foll	Ca	undiff.großz. Ca
onk.entdiff.	pap	Ca	gering bis mäß.diff.foll Ca,teilw onk.
nicht gekennz.		Ca	mäß.diff. foll Ca

Tab. 7: Gegenüberstellung der ursprünglichen und der revidierten Diagnosen mit grundsätzlicher Änderung der revidierten Diagnose bei 9 Fällen mit primärer Struma maligna

Von den Tumoren des Follikelepithels sind die differenzierten am häufigsten: 34,5 % papilläre und 32 % follikuläre Karzinome. Es folgen mit 22 % die undifferenzierten, sog. anaplastischen Karzinome. Im Vergleich dazu selten wurden die vom C-Zell-System ausgehenden Tumoren diagnostiziert: 5,5 % medulläre Karzinome von allen 165 Schilddrüsenmalignomen.
Die 10 nicht dem Schilddrüsengewebe entstammenden Malignome bestanden zur Hälfte aus Metastasen außerhalb gelegener Primärherde: 3 Hypernephrome, ein Mammakarzinom und ein nicht lokalisierbares, solides Karzinom hatten sich in der Schilddrüse angesiedelt. Die andere Hälfte bildeten 2 maligne Non-Hodgkin-Lymphome und 3 Plattenepithelkarzinome.

2. Gegenüberstellung der ursprünglichen und der revidierten Diagnose

Im folgenden werden 9 Fälle aufgeführt, deren revidierte Diagnose grundsätzlich anders lautet als die ursprüngliche (Tab. 7). Demnach gingen 5,8 % (9 von 155 Fällen) der Karzinome als korrigiertes Merkmal in die neue Statistik ein. Schwierigkeiten bereitet offensichtlich manchmal die Abgrenzung der differenzierten Tumoren untereinander, dies um so mehr, als auch eine zunehmende Entdifferenzierung beobachtet wird.
Nicht grundsätzlich geändert hat sich bei Revision die Diagnose in 17 von 155 Fällen (11 %): Hier erfolgte die feingewebliche Klassifizierung durch Zusatz oder Weglassen präzisierender Attribute (Tab. 8): Am häufigsten wurde ein papilläres Karzinom durch den Zusatz "teilweise follikulär differenziert" genauer beschrieben. Ferner lassen sich 5 onkozytäre Tumoren in die Reihe der follikulären Karzinome einfügen.

3. Histologie und Geschlecht

Wie im Abschnitt 3.1. (Epidemiologie, Tab. 3) bereits beschrieben, beträgt das Geschlechtsverhältnis für maligne Strumen im Zeitraum zwischen 1976 und 1980 2,78 Frauen zu 1 Mann. Während für die follikulären Karzinome das Geschlechtsverhältnis genau diesem Durchschnitt entspricht (Tab. 9), waren von papillären Karzinomen vergleichsweise wesentlich mehr Frauen als Männer betroffen: w : m = 3,75 : 1. Das Verhältnis bei den undifferenzierten Tumoren bewegte sich jedoch zu Ungunsten der Männer: w : m = 1,77 : 1.

4. Histologie, Geschlecht und Alter

In Abb. 4 sind alle 155 Schilddrüsenmalignome nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeschlüsselt. Jüngster Patient war ein 5-jähriger Bub mit papillärem, ältester Patient eine 83-jährige Frau mit anaplastischem Karzinom. Nur 5 % der Patienten waren jünger als 20 Jahre, jedoch ein Viertel (24,5 %) jünger als 40 Jahre. Altergipfel für alle Karzinome ist mit 27 % aller Fälle das 7. Lebensjahrzehnt. Wie die Abb. 5 a - d zeigen, besitzen die einzelnen histologischen Tumortypen jedoch eine charakteristische Altersverteilung: 57 % der follikulären Karzinome sammeln sich zwischen 50 und 70 Jahren,nur 22,6 % waren jünger als 40 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter lag dementsprechend mit 55,6 Jahren etwas über dem allgemeinen Durchschnitt von 52,1 Jahren. Hervorzuheben ist hier eine Umkehrung des Geschlechtsverhältnisses für das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt: Allgemein waren die Männer im Durchschnitt genau 3 Jahre jünger, während die Männer mit follikulärem Karzinom im Mittel erst 4,1 Jahre später als die Frauen operiert wurden.
Die Kurve der papillären Karzinome verläuft wesentlich flacher und ist auch mit einem zweiten Altersgipfel im 7. Jahrzehnt (23 % von 57 F.) auffallend zu den jüngeren Jahrgängen hin verschoben: ein Drittel (33 % von 57 F.) aller Patienten mit papillärem Karzinom war jünger als

ursprüngl. Diagnose	revidierte Diagnose	Zahl der Fälle
pap Ca	teilw.foll.diff.pap Ca	7
pap Ca	überw.foll.diff.pap Ca	2
überw.foll.diff.pap Ca	pap Ca	2
onk. Ca	onk. foll.Ca	5
foll.Ca	onk. foll.Ca	1

Tab. 8: Gegenüberstellung der ursprünglichen und der revidierten Diagnosen ohne grundsätzliche Änderung der revidierten Diagnose bei 17 Fällen mit primärer Struma maligna.

	foll.	pap.	ana.	med.
	m w	m w	m w	m w
Gesamtzahl der Ca im Beobachtungszeitraum von 1976 - 80	14 : 39	12 : 45	13 : 23	2 : 7
Geschlechtsverhältnis	1 : 2,78	1 : 3,75	1 : 1,77	1 : 3,50

Tab. 9: Geschlechtsverhältnisse bei den einzelnen histologischen Tumortypen (n = 155)

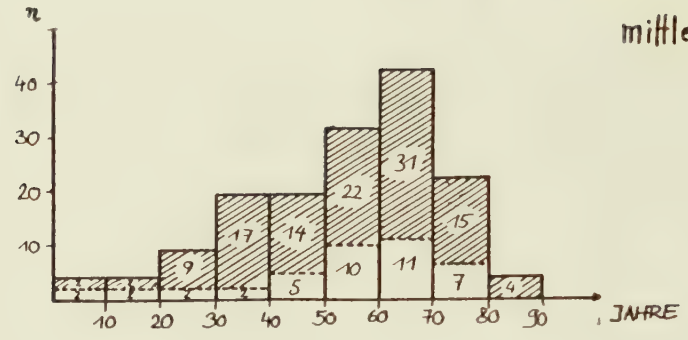


Abb. 4: Alle prim. Schilddrüsenmalignome (n = 155) nach Geschlecht und 10-Jahres-Altersintervallen

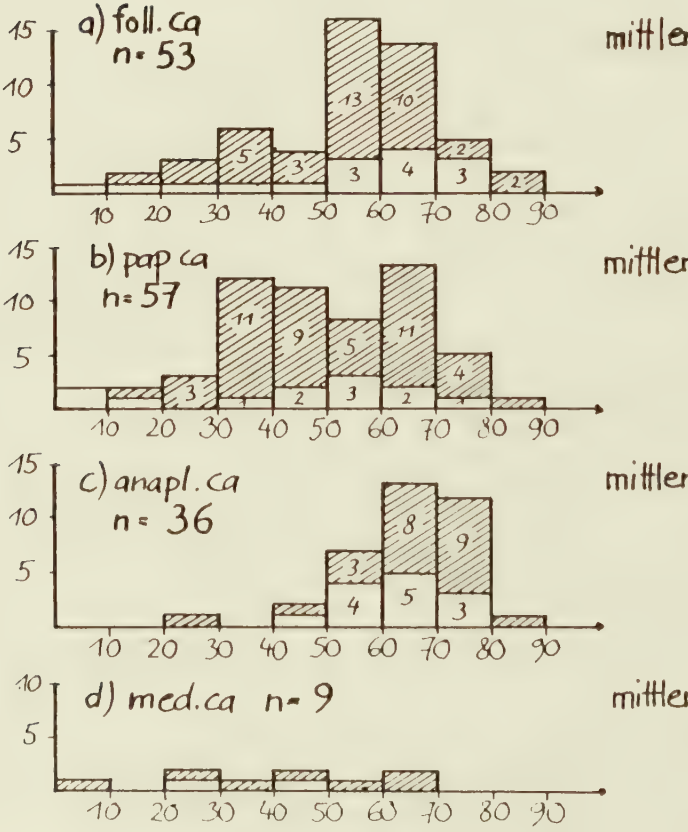


Abb. 5 a - d: Altersverteilung der einzelnen histologischen Tumortypen, obere Säulenreihe jeweils weibliche, untere männliche Patienten

40 Jahre und über die Hälfte (52,6 %) hatte noch nicht das 51. Lebensjahr erreicht. Bemerkenswert scheint in diesem Bereich eine deutliche Verlagerung des Geschlechtsverhältnisses: 80 % der Patienten (24 von 30) mit papillärem Karzinom in den Altersgruppen zwischen 5 und 50 Jahren waren weiblichen Geschlechts: Das Verhältnis Frauen zu Männern betrug hier 4 : 1.
Das durchschnittliche Erkrankungsalter für papilläre Karzinome war mit 47,3 Jahren erheblich niedriger als der allgemeine Durchschnitt von 52,1 Jahren. Das nochmals um fast 4 Jahre tiefer liegende mittlere Alter der nur 12 männlichen Patienten (43,5 Jahre) ist statistisch gesehen durch zwei 5 und 9 Jahre alte Buben und einen 17-jährigen Jugendlichen zustande gekommen.
Nur eine Patientin unter 40 Jahren hatte ein entdifferenziertes Karzinom: Altersgipfel dieses Tumortyps ist - wie auch dem allgemeinen Durchschnitt entsprechend - das 7. Lebensjahrzehnt. 89 % der Patienten sind jedoch zwischen dem 51. und dem 80. Lebensjahr operiert worden. Damit ergibt sich auch ein erheblich höheres mittleres Erkrankungsalter von 64,5 Jahren: Patienten mit anaplastischem Karzinom waren zum Operationszeitpunkt im Mittel 12,4 Jahre älter als der allgemeine Durchschnitt. Der Geschlechtsunterschied für das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt (Männer 63,5 Jahre und Frauen 65,5 Jahre) bewegte sich mit 2 Jahren mehr für die Frauen im Bereich des allgemeinen Durchschnitts (3 Jahre mehr für Frauen).

Abb. 6 verdeutlicht in einer Synopsis die relative Häufigkeit der differenzierten und undifferenzierten Tumoren in den verschiedenen Altersgruppen. Während sich das follikuläre Karzinom in weitgehend ähnlichen Größenordnungen bewegt, nimmt der Anteil der papillären Karzinome nach höheren Lebensaltern hin kontinuierlich ab; an ihre Stelle treten zunehmend die undifferenzierten Tumoren.

5. Histologie der follikulären Karzinome einschließlich onkozytärer follikulärer Karzinome nach Altersgruppen

(Abb. 7) Nur 11 % der 53 follikulären Karzinome waren hochdifferenziert, keines davon wurde in der Altersgruppe von 8 - 19 Jahren beobachtet. Eine fast kontinuierliche Zunahme der gering bis mäßig differenzierten follikulären Tumoren erfuhren die höheren Altersintervalle. 15 (28,3 %) der 53 follikulären Karzinome wiesen onkozytäre Zellen auf. 80 % (n = 12) dieser Patienten mit Onkozytomen waren weiblichen Geschlechts (Verhältnis w : m = 4 : 1).
(Nur 7 % (n = 4) der 57 Fälle mit papillärem Karzinom zeigten ebenfalls onkozytäre Veränderungen).
Auffällig ist ein stetiges Anwachsen des Anteils onkozytärer Formen mit dem Lebensalter. Während von den 20- bis 39-Jährigen nur 22 % Onkozytome beschrieben werden, belief sich deren Anteil bei den 60- bis 80-Jährigen bereits auf fast 30 %. Die absolute Zahl der onkozytären Formen war ebenfalls angestiegen.

6. Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Ca-Typen im Beobachtungszeitraum

Obwohl sich die absolute Zahl der pro Jahr diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome in weitgehend gleichbleibender Größenordnung bewegt (n = 30 $\pm$ 5), ändert sich laufend das Verhältnis der differenzierten zu den undifferenzierten Tumoren (Tab. 10, Abb. 8).
Wie bereits im Abschnitt 3.2. B) 1. für alle 165 Malignome gezeigt, beträgt die Verteilungsrate über den gesamten Beobachtungszeitraum 77 % differenzierte und 23 % undifferenzierte Karzinome von allen 155 primären Schilddrüsenkarzinomen, was einem Verhältnis von 3,3 : 1 entspricht.

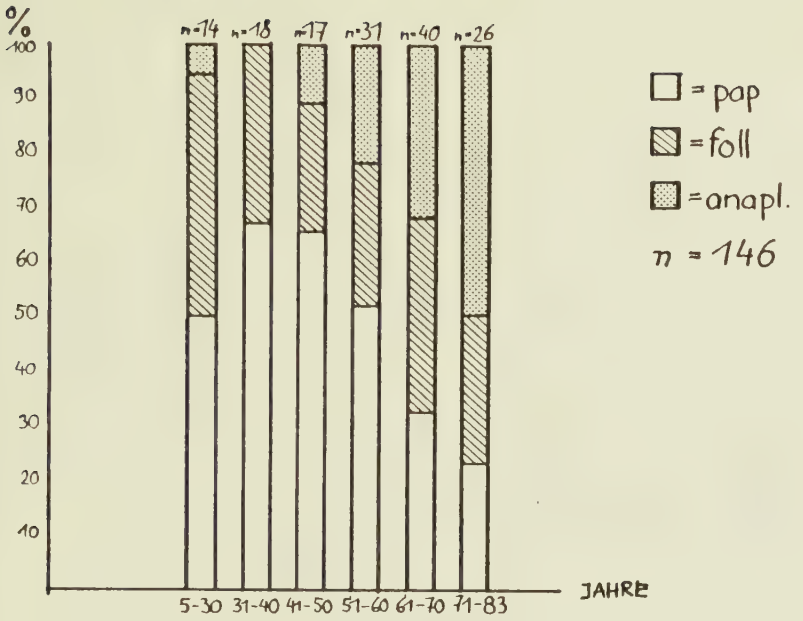


Abb. 6: Häufigkeit der differenzierten und undifferenzierten Karzinome bei den verschiedenen Altersgruppen. Die Gruppen 5 - 30 und 71 - 83 sind wegen andernfalls zu geringer Fallzahlen zusammengefaßt.

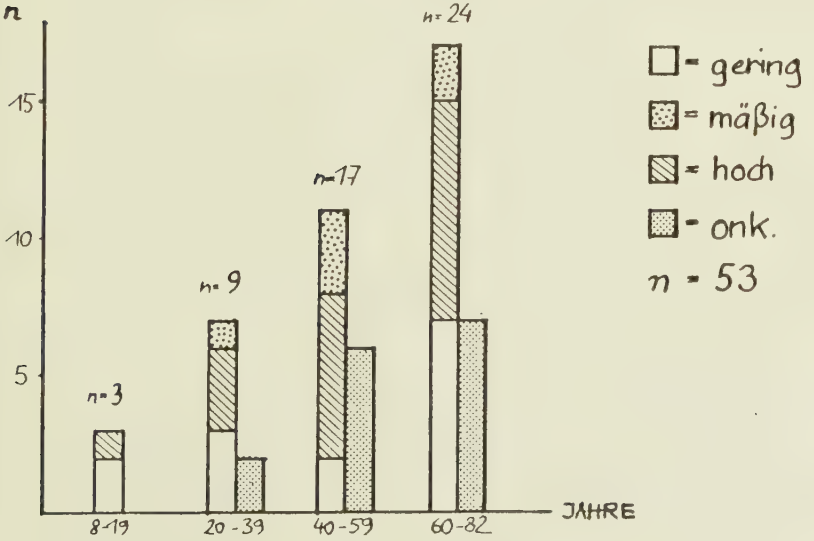


Abb. 7: Differenzierungsrad der follikulären Karzinome nach Altersgruppen und Anteil der onkozytären Formen

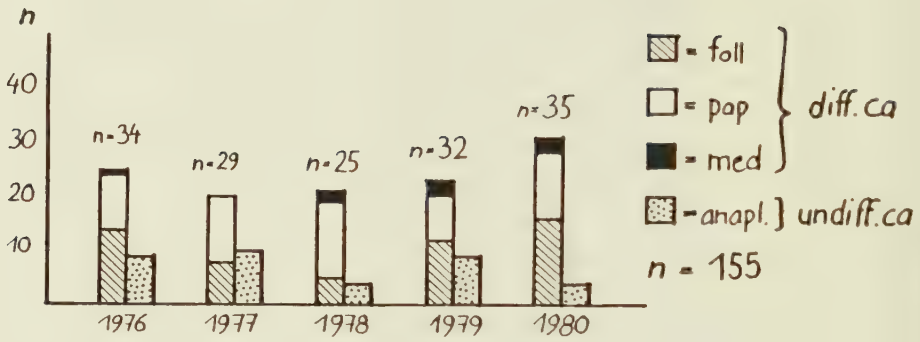


Abb. 8: Differenzierte und undifferenzierte Karzinome im Vergleich des Beobachtungszeitraumen von 1976 - 80

Jahr	diff. Ca	:	entdiff. Ca
1976	2,8	:	1
1977	1,9	:	1
1978	5,3	:	1
1979	2,6	:	1
1980	7,8	:	1

Tab. 10: Verhältnis der differenzierten (fol. pap. med.) zu den undifferenzierten Karzinomen im Beobachtungszeitraum nach Jahren getrennt.

7. Häufigkeit der differenzierten Malignome

Zum Vergleich mit früheren Untersuchungen (s. Abschnitt 4.) werden die differenzierten Karzinome für den gesamten Beobachtungszeitraum aufgeschlüsselt: Von 119 differenzierten Karzinomen waren mit 47,9 % die papillären Karzinome am häufigsten. 44,5 % follikuläre Karzinome folgten an zweiter Stelle. Medulläre waren mit 7,6 % die seltensten differenzierten Tumoren.

8. Entstehung undifferenzierter aus differenzierten Malignomen

Es ist bekannt, daß ein langjährig bestehendes differenziertes Karzinom im Laufe der Zeit entdifferenzieren kann. Von unseren 36 Fällen mit anaplastischem Karzinom ließen sich bei 9 (25 %) im histologischen Präparat Hinweise finden, die für einen Ursprung des Tumors in differenzierten Bereichen sprachen. Es handelte sich ausnahmslos um ehemals follikulär differenzierte Karzinome, die teilweise noch Reste ihrer ursprünglichen Differenzierung erkennen ließen.

3.2. C) Histologie und Tumorausbreitung

1. Übersicht

Fast die Hälfte (48,7 %) der 150 Malignome, deren Voraussetzungen zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung erfüllt waren, hatte zum Zeitpunkt der Operation bereits die Schilddrüsenkapsel durchbrochen und zum Teil mehrere Nachbarorgane infiltriert. 55 Patienten (35,5 % von 155) zeigten zu dieser Zeit bereits Metastasen, davon 34 (22 % von 155 F.) in regionären Lymphknoten und 21 (13,5 % von 155 F.) in inneren Organen. Histologisch konnten allerdings nur 29 (v. 155) Fälle mit Lymphknoten- und 7 (v. 155 F.) mit hämatogenen Organmetastasen verifiziert werden. Für die verbleibenden 5 Fälle mit Lymphknotenbeteiligung hatte sich bereits präoperativ der klinische

bzw. röntgenologische Verdacht auf Metastasierung ergeben; wegen des z.T. sehr kurzfristigen Verlaufs existieren hier keine weiteren Untersuchungen (ein Patient mit massiver Hiluslymphknotenbeteiligung und Ummauerung des linken Hauptbronchus war bereits inoperabel (foll. Ca, unbek. Tumorstadium)). Die restlichen 14 Fälle mit Fernmetastasen waren röntgenologisch, szintigraphisch bzw. computertomographisch erfaßt worden. Bei der Gewinnung und Verwendung von Daten auf der Grundlage des TNM-Systems werden im Folgenden jedoch nur die histologisch verifizierten Fälle verarbeitet.
Hinsichtlich der Tumorausbreitung zeigen die einzelnen histologischen Tumortypen jedoch zum Teil unterschiedliche Verteilung (Abb. 9):

2. Analyse der pT-Stadien im Vergleich

Auffällig ist zunächst eine Kumulation der einzelnen, die Kapsel respektierenden Knoten von mehr als 1 cm Durchmesser (Stadium pT2), sowie der organüberschreitenden Tumoren (Stadium pT4). Dabei bestehen erstere fast ausschließlich aus differenzierten Karzinomen (nur 2 anaplastische Ca), während das undifferenzierte Karzinom mit 88 % organüberschreitenden Wachstums das Stadium pT4 beherrscht. Aber auch der Anteil der differenzierten Tumoren im Stadium pT4 ist mit 39 % von 51 follikulären bzw. 30 % von 57 papillären Karzinomen beträchtlich.

Die Häufigkeit der follikulären und papillären Karzinome innerhalb der Tumorstadien pT2 und pT4 bewegte sich in weitgehend gleichen Größenordnungen (Abb. 9). Bei insgesamt seltenem Auftreten des Stadiums pT1 (n = 11) kamen die papillären Karzinome mit nicht mehr als 1 cm Durchmesser mit 14 % (8 von 57) gegenüber 6 % (3 von 51) follikulären Karzinomen deutlich öfter vor. Multiple, ein- oder beidseitige und/oder auf den Isthmus beschränkte Knoten, die innerhalb der Kapsel blieben (Stadium pT3), waren mit insgesamt 17 Fällen (einschließlich 3er medullärer Ca.)

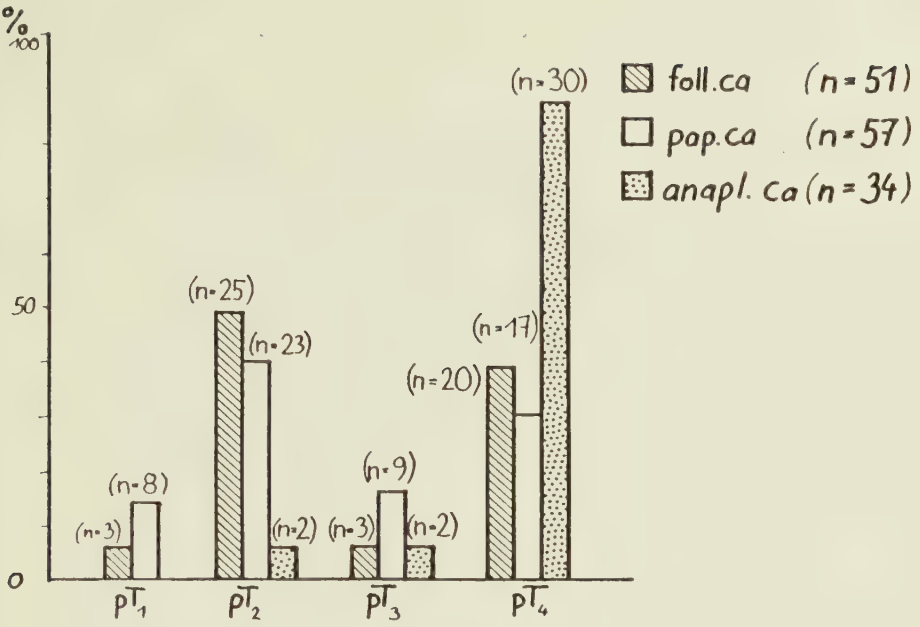


Abb. 9: pT-Stadien der Tumorausbreitung für follikuläre, papilläre und anaplastische Schilddrüsenkarzinome (n_{ges} = 142)

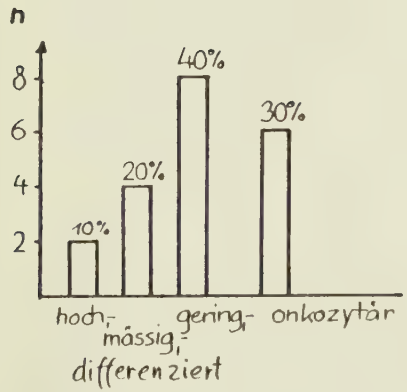


Abb. 10: Histologie des follikulären Karzinoms im Stadium pT4 (n = 20)

auch relativ selten, aber doch von jedem Tumortyp vertreten: 3 follikuläre, 9 papilläre, 3 medulläre und 2 anaplastische Karzinome. Auffallend ist auch hier das deutliche Überwiegen der papillären Typen. Wie im Abschnitt "Multifokale Entstehung" (3.2. C4) dargestellt wird, ließen sich von den 3 wichtigsten Tumortypen auch einige multifokal entstandene Fälle (n = 18) mit extrathyreoidalem Wachstum (pT4) beobachten.

Die beschriebenen 9 medullären Karzinome verteilten sich mit einem Drittel auf das eben erwähnte Stadium pT3 und mit zwei Dritteln (n = 6) auf die organüberschreitende Gruppe pT4.

3. Analyse der pN-Stadien im Vergleich

Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt (C 2.) für die pT-Stadien deutlich geworden ist, ergeben sich auch für die pN-Stadien Schwerpunkte in den Bereichen pT2 und pT4: (Tab. 11) 84 % (130 von 155 Fällen) der Daten über Lymphknotenbeteiligung stammen aus diesen beiden Tumorgruppen. Genau 75 % der 155 Karzinome mußten aufgrund fehlender Minimalerfordernisse zur Klassifikation hinsichtlich Lymphknotenbeteiligung dem Stadium pNx zugeordnet werden. Dieser Anteil entspricht größenordnungsmäßig auch den meisten der einzelnen pT-Untergruppen:

pT1 : 75 % Nx (n = 12)
pT2 : 81 % Nx (n = 57)
pT3 : 38 % Nx (n = 8)
pT4 : 80 % Nx (n = 73)
pTx : 75 % Nx (n = 5)

Der Aussagewert einzelner Teilkollektivdaten (vorwiegend pT3 und pTx) muß allerdings wegen zu geringer Fallzahlen (n < 10) statistisch eingeschränkt werden.
Etwa ein Fünftel (19 %) aller Karzinome konnte den Stadien N1 - N3 zugeteilt werden. Lediglich im Bereich des Stadiums pT2 waren die Bereiche pN1-3 mit nur 9 % (von 57 Fällen)

auf Kosten des höheren Anteils am Stadium No (10 % von 57) weniger häufig. Nur 6 % aller Patienten erhielten das Merkmal No, wobei in den niederen Tumorstadien (pT1: 8 % No, pT2: 10 % No) relativ öfter eine Lymphknotenbeteiligung ausgeschlossen werden konnte als in fortgeschrittenerem Zustand (pT3: 0 %, pT4: 3 %).

Aus histologischer Sicht läßt sich für die papillären Karzinome eine bereits aus klinischer Erfahrung bekannte Aussage machen: Der Anteil der Fälle mit Lymphknotenbeteiligung in den Stadien N1-3 ist bei den papillären Karzinomen mit 25 % von 57 Fällen deutlich höher als bei follikulären (11 % von 57) bzw. anaplastischen (11 % von 36). Tab. 11 zeigt, daß sich dieser Anteil im Wesentlichen aus den 8 Fällen des Stadiums pT4 rekrutiert: auch hier zeigt sich mit 47 % (von 17 Fällen) ein deutliches Überwiegen der papillären Karzinome mit Lymphknotenbeteiligung der Stadien N1-3.

4. Darstellung der pTN- und M-Stadien einzelner Tumortypen

20 (39 % von 51) follikuläre Karzinome hatten zum Operationszeitpunkt die Schilddrüsenkapsel durchbrochen; es scheint jedoch nicht gleichgültig, welchen Differenzierungsgrad ein extrathyreoidal wachsender Tumor erreicht hat: Nur 2 Karzinome waren hoch-, 4 weitere mäßig differenziert. 8 wurden bei Revision als gering differenziert eingestuft (Abb. 10). Der Anteil an Onkozytomen im Stadium pT4 war mit 30 % auch etwas höher als der Anteil onkozytärer Formen am Gesamtkollektiv der follikulären Karzinome (28,3 %).

(Abb. 11) Für die Beurteilung der regionären Lymphknoten lagen die Minimalerfordernisse nur in 11 Fällen von 53 follikulären Karzinomen vor. In 6 Fällen konnten eindeutige Lymphknotenmetastasen nachgewiesen und in 5 Fällen ausgeschlossen werden, wobei zweimal das Stadium pN2 erreicht war (pT2N2Mx und pT3N2Mx). Nur 7 Fälle ließen eine Aussage über hämatogene Fernmetastasen zu: 2 Karzinome mußten dem Stadium M1 (pT1NxM1 und pT2NxM1) zugeteilt

		foll		pap		ana		med		zusamme	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ca im Stadium pT1		3	(100)	9	(100)	-	-	-	-	12	(100
davon	No	-	-	1	(11)	-	-	-	-	1	(8
	N1-3	-	-	2	(22)	-	-	-	-	2	(17
	Nx	3	(100)	6	(67)	-	-	-	-	9	(75
Ca im Stadium pT2		27	(100)	27	(100)	3	(100)	-	-	57	(100
davon	No	4	(15)	2	(7,5)	-	-	-	-	6	(10
	N1-3	3	(11)	2	(7,5)	-	-	-	-	5	(9
	Nx	20	(74)	23	(85)	3	(100)	-	-	46	(81
Ca im Stadium pT3		1	(100)	3	(100)	1	(100)	3	(100)	8	(100
davon	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	N1-3	1	(100)	1	(33)	1	(100)	2	(67)	5	(62
	Nx	-	-	2	(67)	-	-	1	(33)	3	(38
Ca im Stadium pT4		20	(100)	17	(100)	30	(100)	6	(100)	73	(100
davon	No	1	(5)	-	-	1	(3)	-	-	2	(3
	N1-3	2	(10)	8	(47)	3	(10)	3	(50)	16	(22
	Nx	17	(85)	9	(53)	26	(87)	3	(50)	55	(75
Ca im Stadium pTx		2	(100)	1	(100)	2	(100)	-	-	5	(100
davon	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	N1-3	-	-	1	(100)	-	-	-	-	1	(20
	Nx	2	(100)	-	-	2	(100)	-	-	4	(80
Alle Ca		53	(100)	57	(100)	36	(100)	9	(100)	155	(100
davon	No	5	(9)	3	(5)	1	(3)	-	-	9	(6
	N1-3	6	(11)	14	(25)	4	(11)	5	(56)	29	(10
	Nx	42	(80)	40	(70)	31	(86)	4	(44)	117	(75

Tab. 11: N-Stadien bei 155 primären Schilddrüsenkarzinomen nach Tumorstadien und Histologie getrennt

werden. Abb. 11 orientiert auch über den Differenzierungsgrad der Karzinome mit festgestellten bzw. ausgeschlossenen Lymphknotenmetastasen. Allerdings sind die Fallzahlen zum Teil zu gering, um eine signifikante Aussage über die Verteilungsverhältnisse zuzulassen. So fanden sich nur insgesamt 9 Fälle ohne Evidenz für Fernmetastasen (M_0) und nur 5 Fälle, in denen solche nachgewiesen werden konnten (M_1). Für 141 von 155 Fällen lagen die Minimalerfordernisse zur Feststellung von Fernmetastasen nicht vor.

Für das papilläre Karzinom scheint charakteristisch, daß bei einem relativen Überwiegen des Anteils auf die Schilddrüse beschränkter Tumorstadien (pT1-3) eine ausgeprägte Tendenz zur frühen Absiedlung in regionäre Lymphabflußgebiete besteht, während die hämatogenen Fernmetastasen demgegenüber in den Hintergrund treten (Abb. 11).

Das seltene (n = 9) medulläre Karzinom zeigte ebenfalls, von durchweg höheren Tumorstadien (100 % pT3-4) ausgehend, eine ausgeprägte Neigung zur Ausbreitung in die umliegenden Lymphknotenstationen; diese konnte in 5 von 9 Fällen histologisch verifiziert werden.

Über das aggressive Verhalten der undifferenzierten Karzinome wurde bezüglich des Primärtumors bereits unter Punkt 1 gesprochen. Weiteren Maßstab der Malignität bildet auch hier die lokale Aussaat der Tumorzellen in die Kymphknoten. 4 von 5 Patienten mit anaplastischem Karzinom und ausreichenden Beurteilungskriterien hatten histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen. Nur eine hämatogene Fernmetastase konnte histopathologisch erfaßt werden.

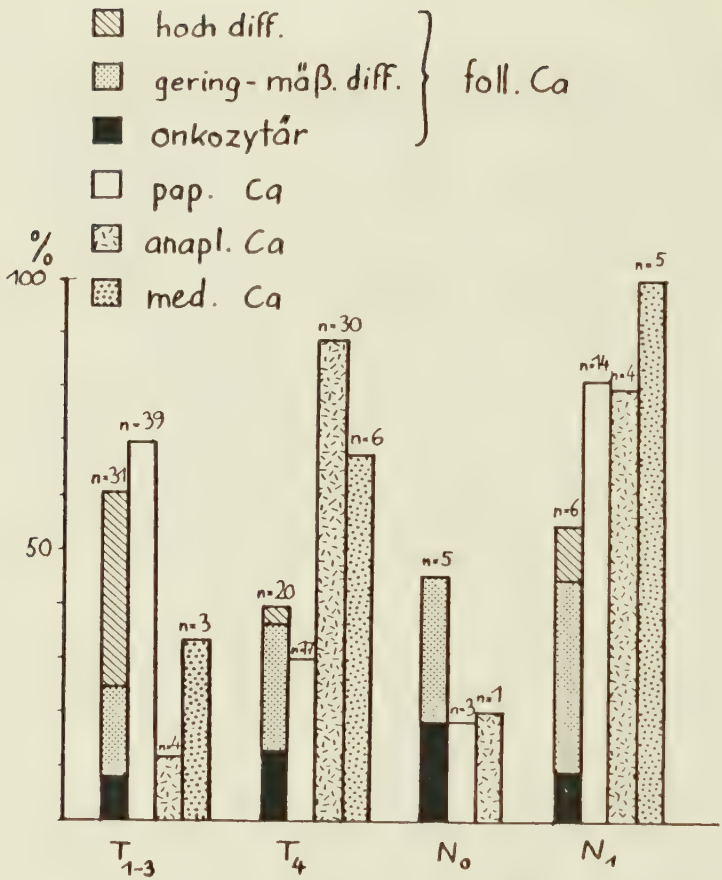


Abb. 11: Anteil der histologischen Tumortypen an den einzelnen Tumorausbreitungsstadien.

Minimalerfordernisse zur Klassifikation gegeben bei

T-Stadien für n = 51 (foll.Ca)
n = 56 (pap. Ca)
n = 34 (ana. Ca)

N-Stadien für n = 11 (foll.Ca)
n = 17 (pap. Ca)
n = 5 (ana. Ca)

M-Stadien: Kollektive bei weiterer Unterteilung nach Typen und Stadien zu klein (M_0: n = 9 und M_1: n = 5)

Tx: 5 von 155 F (3 %)
Nx: 122 von 155 F (79 %)
Mx: 141 von 155 F (91 %)

5. Histologiebezogene Darstellung der pT-Stadien im Vergleich mit intraoperativen Befunden

a) Tumorgröße

Wie in Tab. 11 a aufgeschlüsselt, lagen für 98 Fälle verwertbare klinische Größenangaben über den intraoperativen Lokalbefund vor, die an dieser Stelle zu Histologie und Tumorstadien in Beziehung gesetzt werden sollen. Dazu wurden bei den klinischen intraoperativen Befunden willkürlich 3 Größenbereiche abgegrenzt:

1. Lokalbefunde bis zur Größe einer Walnuß
2. Lokalbefunde zwischen Walnuß- und Hühnereigröße
3. Lokalbefunde über Gänseeigröße

Als Extremvarianten können 2 Kröpfe mit anaplastischem Karzinom im Stadium pT4 angesehen werden, die beide Kinderkopfgröße erreicht hatten. Zum Vergleich: Als kleinsten Tumor entdeckte man - allerdings erst bei genauer histologischer Untersuchung - ein papilläres Mikrokarzinom von 5 mm Durchmesser in einer nahezu unverändert wirkenden Schilddrüse (s.u.).

Nur etwa ein Zehntel aller Lokalbefunde (11 %, 11/98) war höchstens walnußgroß, meist sogar kleiner und enthielt ausschließlich differenzierte Karzinome aller Stadien, jedoch vorwiegend (55 %, 6/11) sog. Mikrokarzinome (s.u.). In der zweiten Gruppe (über Walnuß- bis Hühnereigröße) sind bereits 28 % (28/98) ebenfalls fast ausschließlich differenzierte Tumoren, vorwiegend der Stadien pT2 und pT4, enthalten; auch hier kommen 3 Mikrokarzinome vor.

Die meisten Karzinome fanden sich in einem Lokalbefund von Gänseei- bis Faustgröße oder darüber (61 %, 60(98). Mehr als zwei Drittel davon (68 %, 41/60) wurden bereits im Stadium pT4 angetroffen und etwa die Hälfte dieser Tumoren im Stadium pT4 (49 %, 20/41) ist zu den anaplastischen Karzinomen zu rechnen.
Hervorzuheben ist hier das häufige Vorkommen kleiner Karzinome in großen Lokalbefunden: 19 Fälle (32 %, 19/60) der

		≤ Walnuß	> Walnuß bis ≤ Hühnerei	> Hühnerei bis Faust und darüber
T1	fol	●	●	
	pap	●		●●●●●
	ana			
T2	fol	ööö	öööööööööö	öööö
	pap	ö	ööööööo	ööööo
	ana		öö	
T3	fol	o		oo
	pap	●●●	o	o
	ana			●o
T4	fol		ööo	öööööööööööo
	pap	●	o●	ööööööo
	ana			ööööööööööööööoooooo

Tab. 11 a: Vergleich von 98 intraoperativen Größenangaben mit postoperativ ermittelter(m) Histologie bzw. Tumorstadium.

Zeichenerklärung:
- o = Fall m.ausreich.verwertb. Daten zu Histologie, Tumor-Stadium und intraoperativem Lokalbefund
- ö = Struma nodosa
- ● = Mikrokarzinom
- o = multifokal entstanden

Tumorstadien pT1 bis pT3, darunter 6 Mikrokarzinome, wurden in größtenteils doppeltfaustgroßen und multinodösen Knotenkröpfen (Größenbereich 3, n = 60) gefunden.

Bei 82 % der Patienten mit verwertbaren intraoperativen Lokalbefunden war das Karzinom in einer multinodösen Knotenstruma gewachsen; hier werden naturgemäß die kleinen, und davon wiederum besonders die multifokal entstandenen Karzinome schwer entdeckt: Multifokal entstandene Karzinome der Stadien pT3 und pT4 wurden in den ersten beiden Größenbereichen (max. bis hühnereigroß, n = 11) 6 mal gefunden (55 %, 6/11), und zwar jedesmal in einer Knotenstruma, während in den gänseei- bis überfaustgroßen Lokalbefunden (n = 60) 20 mal (33 %, 20/60) ein an mehr als einer Stelle wachsendes Malignom angetroffen wurde; von letzteren 20 Fällen war nur 3 mal keine Knotenstruma beschrieben worden.

b) Tumorausdehnung

(Tab. 11 b) Aus 90 Krankengeschichten ließen sich verwertbare Hinweise über die intraoperative Tumorausdehnung gewinnen. In 37 % dieser Fälle hatte der Operateur einen auf die Schilddrüse beschränkten Organbefund beschrieben. Bei 63 % der Fälle erweckte der Lokalbefund den Eindruck der Infiltration von Nachbarorganen, wobei in erster Linie Trachea und Halsmuskulatur, aber auch V. jugularis interna, A. carotis, Ösophagus, Kehlkopf, in Einzelfällen auch Thymus (9-jähriger Bub), Halswirbelsäule, Mastoid, Ohr und Pleura (letztere 4 Organe jeweils bei undifferenzierten Tumoren) betroffen waren.
Zum größten Teil war die intraoperativ-topographische Beschreibung mit der pathologisch-anatomischen Diagnose zur Deckung zu bringen (Tab. 11 b): Histologisch waren 53 % der Befunde (75/142) auf die Schilddrüse beschränkt, während für 47 % (67/142) ein extrathyreoidales Wachstum nachgewiesen werden konnte. 13 von 57 Fällen (23 %), die intraoperativ die Organgrenzen infiltriert zu haben schienen, wurden nachträglich vom Pathologen folgendermaßen eingestuft:

foll. Ca (n = 3)	pT2	2 mal
	pT3	1 mal
pap. Ca (n = 8)	pT1	1 mal
	pT2	5 mal
	pT3	2 mal
anapl.Ca (n = 2)	pT2	1 mal
	pT3	1 mal

c) Tumorlokalisation

Von 128 Befunden mit verwertbarer Seitenangabe befand sich das Karzinom nach pathologisch-histologischer Diagnose

51 mal nur rechts (einschl. 3 bifok. Ca)
45 mal nur links (einschl. 2 bifok. Ca)
4 mal nur am Isthmus
20 mal rechts und links
4 mal rechts, links und am Isthmus
2 mal nur links und am Isthmus
2 mal nur rechts und am Istmus

Im Allgemeinen entsprach - verständlicherweise bei den fortgeschrittenen Tumorstadien - der Lokalbefund auch den tatsächlichen histologischen Gegebenheiten. In 106 Fällen ließ sich ein annähernder Vergleich zwischen prä- bzw. intraoperativ vermuteter Topographie und der späteren, histologisch verifizierten Lokalisation anstellen. Nicht immer fand sich das Malignom an der Stelle bzw. allein an der Stelle, wo inspektorisch, palpatorisch oder szintigraphisch ein Tumor festgestellt oder vermutet worden war: Nur 7 von 106 Befunden (6,6 %) beschrieben intraoperativ mehrere ein- bzw. beidseitig gelegene Knoten. Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt bezüglich der Erkennung multifokalen Wachstums angedeutet, läßt sich auch hier die Schwierigkeit intraoperativer Orientierung am - in der Regel strumatös veränderten - Lokalbefund demonstrieren: Die Rate multifokalen Wachstums ist offenbar in Wirklich-

Intraoperativ vermutete Ausdehnung (bekannt b. n = 90 [1])		Histopatholog. Tumorstadium (bekannt b. n = 142 [1])	
auf die Schilddrüse beschränkter Organbefund	37 % (33/90)	53 % (75/142)	pT1, pT2, pT3
davon: fol	61 % (20/33)	41 % (31/75)	fol
pap	39 % (13/33)	54 % (40/75)	pap
ana	0 % (0/33)	5 % (4/75)	ana
Kapsel durchbrochen bzw. Umgebung infiltriert .	63 % (57/90)	47 % (67/142)	pT4
davon: fol	28 % (16/57)	30 % (20/67)	fol
pap	39 % (22/57)	25 % (17/67)	pap
ana	33 % (19/57)	45 % (30/67)	ana

Tab. 11 b: Vergleich der intraoperativ vermuteten Karzinomausdehnung mit dem später ermittelten Tumorstadium, zusätzlich aufgeschlüsselt nach der Histologie

1) ohne medulläre Karzinome

Intraop.Befund	Intraop.vermutete Lokalisation	Diagnostik	Histologie	histol.Lokalis.	pTNM-Stadium
2 große Knoten	rechts	KK re + li	pap Ca	Isthmus	3 x x
2 große Knoten	jew. re + li	KK re + li	pap Ca	i.d. Tiefe	4 1 x
Faustgr. Knoten	links	Nll-Vergr./Hals	pap Ca	rechts	2 x x
Unverand.SD	li + re	Nll-Met./Hals	pap Ca	rechts	2 1 x
Unverand.SD	li + re	Nll-Vergr./Hals	pap Ca	links	2 x x

Tab. 11 c: 5 von 106 Fällen mit Differenz zwischen intraoperativ vermuteter und histologisch verifizierter Lokalisation

keit etwa dreimal so hoch (21 %, 33/155; siehe folgenden Abschnitt: "Multifokale Entstehung").

Unter den eben erwähnten 106 Fällen fanden sich folgende 5 Kombinationen von Merkmalen, bei denen zwar präoperativ Malignitätsverdacht bestanden hatte (szintigraphisch kalte Knoten, klin. auffällige Schilddrüsen- oder Lymphknoten), aber die histologische Aufarbeitung eine andere Lokalisation des Malignoms ergab (Tab. 11 c). Es handelte sich ausnahmslos um papilläre Karzinome.

d) Zufallsbefunde

7 Fälle unseres Patientenguts müssen als Zufallsbefunde angesprochen werden. Es hatte sich weder vor noch während der Operation ein Malignitätsverdacht ergeben.

Die Tabelle 11 d zeigt eine Synopsis der 7 zufällig erhobenen Karzinombefunde unter 165 Schilddrüsenmalignomen (4,2 %). Erwähnenswert scheint der relativ große Anteil warmer Knoten (3 von 7 Szintigraphiebefunden = 43 %) unter den Zufallsbefund-Fällen: Wie in Tab. 22 des Abschnitts 3.5.1. gezeigt, beträgt der Anteil warmer Knoten an allen 120 Fällen mit Angaben über durchgeführte Szintigraphien allgemein nur 5,8 % (7 Fälle).

Alle 7 Karzinome gehören zu den differenzierten Tumoren und befanden sich im Tumorstadium pT1 oder pT2, 3 davon hatten eine Größe von kleiner oder gleich 1 cm; 2 dieser kleinen Karzinome waren in einer großen Struma verborgen.

6. Multifokale Entstehung und intrathyreoidale Ausbreitung

a) Multifokale Entstehung

Die pathologisch-anatomische Aufarbeitung legte bei 33 von 155 Patienten (21 %) die Annahme einer multifokalen Entstehung nahe (Tab. 12). Dabei sind die 3 wichtigsten Tumorgruppen anteilsmäßig etwa gleichhäufig vertreten (Tab. 12 a): 11 papilläre, 9 follikuläre und 10 anaplastische Karzinome.

Pat.	Alter (in Jhr.)	Geschl.	Histol.	Tu.Stad. (TNM)	Tu.Größe	Lok.	intraop. Histol.	präop. Zyt.	Szintigr.	Bemerkung
W.B.	31	m	g.d.foll.	2 0 x	Mandarine	re	unverd.	unverd.	KK	-
F.N.	70	m	h.d.foll.	2 x x	nicht bek.		-	-	WK	dekomp.ant.Adenom
F.B.	55	w	m.d.foll.	2 x x	Mannsfaust	li	-	hochverd.	KK	Zufallsbef.f.Routine-Unters., aber bereits z.Rezidiv-Struma
D.A.	59	w	tw.f.pap.	1 x x	9 mm	li	-	-	Str.nod. III	mannsfaustgr.Struma re
R.H.	47	w	pap	1 x x	8 mm	re	-	-	unauff.	Tu. in apfelgr.Struma
E.O.	59	w	tw.f.pap.	2 x x	nicht bek.	li	-	-	WK re	-
B.K.	42	w	pap	1 x x	10 mm	li	-	-	WK	Tu. in kleinfaust-großer Struma

g.d. = gering differenziert
h.d. = hoch differenziert
m.d. = mäßig differenziert
tw.f. = teilweise follikulär

KK = Kalter Knoten
WK = Warmer Knoten

Tab. 11 d: 7 Zufallsbefunde von Schilddrüsenkarzinomen in einem Kollektiv von 165 Patienten

Histologie	T N M	Lokalisation	Bemerkung
pap. Ca	3 x 1	re, li	(Mikro-Ca)
n = 11	3 x x	re, li	(Mikro-Ca)
	3 x x	re, li	
	3 x x	re, li	
	3 1 x	re, re (ipsil.)	
	3 1 x	li, li (ipsil.)	(Mikro-Ca)
	3 3 1	li, li (ipsil.)	
	4 x x	li, Isthm.	
	4 x x	li, Isthm.	
	4 2 x	re, li	
	4 1 x	re, re (ipsil.)	(Mikro-Ca)
foll. Ca	3 x 1	re, li, Isthm.	
n = 9	3 2 x	re, li	
	3 x x	re, li	
	4 1 x	re, li	
	4 x x	re, li, Isthm.	
	4 x x	re, li	
	4 x x	re, li	
	4 x x	re, li, Isthm.	
	4 x x	re, Isthm.	
anapl. Ca	3 x x	re, li	(Mikro-Ca)
n = 10	3 1 x	re, re (ipsil.)	
	4 x x	re, li	
	4 x x	re, li, Isthm.	
	4 x x	re, li	
	4 x x	re, li	
	4 x x	re, li	
	4 x x	re, li	
	4 x x	re, li	
	4 x x	re, li	
med. Ca	3 1 x	re, Isthm.	
n = 3	3 x x	re, li	
	3 1 x	re, li	

Tab. 12: Multifokale Entstehung von 33 Schilddrüsenkarzinomen nach Histologie und Tumorstadium aufgeschlüsselt

Auf die Häufigkeit der einzelnen Tumortypen bezogen zeigt sich jedoch, daß etwa jedes fünfte papilläre Karzinom (19,3 %, 11/57) und jedes sechste follikuläre (17,0 %, 9/53) multifokal entstanden sind, während mehr als jedes vierte anaplastische Karzinom (27,8 %, 10/36) an mehr als einer Stelle wachsend nachgewiesen werden konnte.

Auch für die Tumorstadien lassen sich folgende Besonderheiten zeigen: Während bei papillären Karzinomen das organüberschreitende Tumorwachstum (pT4) der multifokalen Fälle nur etwa 36 % (4/11) betrug, fand sich bei den follikulären Karzinomen 66 % (6/9) und bei den anaplastischen 80 % (8/10) extrathyreoidales Wachstum.

36 % (4/11) der papillären Karzinome mit multifokaler Entstehung zählen zu den sog. Mikrokarzinomen, die, wie im nächsten Abschnitt zu zeigen sein wird, auch sonst bei diesem Tumortyp häufiger vorzukommen scheinen. So fand sich nur ein einziges weiteres Mikrokarzinom mit multifokaler Entstehung in der anaplastischen Gruppe.

b) Intrathyreoidale Ausbreitung

Eine intrathyreoidale Lymphangiosis war in 8 Fällen zu beobachten (Tab. 13). Das entspricht einer Häufigkeit von 5 % von 155 Malignomen. Die intrathyreoidale Ausbreitung kommt offenbar bei papillären Karzinomen (4 von 8 F. = 50 %) etwas häufiger vor als bei anderen Tumortypen.

	fol	pap	ana	med
Ca gesamt	53	57	36	9
Nicht auf eine Seite oder den Isthm. beschränkte Tumoren	9 (17 % v.53)	11 (19 % v.57)	10 (28 % v.36)	3 (33 % v.9)
davon im Stadium pT4	66 % (6/9)	36 % (4/11)	80 % (8/10)	-
pT3	33 % (3/9)	64 % (7/11)	20 % (2/10)	100 % (3/3)

Tab. 12 a: Verteilung der nicht auf eine Seite oder den Isthmus beschränkten (multifokalen) Karzinome nach Histologie und Tumorstadium. (Lokalisation jeweils re + li; re, li + Isthm.; re + Isthm.; li + Isthm.)

Histologie	Stadium	Lokalisation	Ausbreitungsrichtung
pap	pT2NxMx	li	ipsilateral
pap	pT1N1Mx	li	ipsilateral, bifokal
pap	pT4N2Mx	re, li, mi	ipsi, contralateral u. Isthmus
pap	pT4NxMx	li	kontralateral
ana	pT4N1Mx	re	ipsilateral
ana	pT4NxMx	re	kontralateral
med	pT3NxMx	re, li	kontralateral, bifokal
med	pT4N1Mx	re	kontralateral

Tab. 13: Intrathyreoidale Ausbreitung bei 8 (5 % von 155) Schilddrüsenkarzinomen.

7. Mikrokarzinome (sog. "okkulte" Karzinome)

Nach einer inzwischen von den meisten Autoren akzeptierten Einteilung von WOOLNER et al. (1960) sprechen Pathologen von Mikrokarzinomen der Schilddrüse, wenn die Größe des Tumors 1,5 cm nicht übersteigt. Tab. 14 zeigt Histologie, Tumorstadium, Geschlecht und Größe der in unserem Patientengut beobachteten Mikrokarzinome. Ihr Anteil an allen 155 Malignomen der Schilddrüse beträgt 11,6 % (n = 18). Fast 4/5 (78 %, 14/18) dieser Mikrokarzinome gehören zur papillären und nur 3 Fälle (17 %, 3/18) zur follikulären Gruppe. Eine einzige Patientin mit 2 kleinen anaplastischen Karzinomen, d.h. im Stadium pT3, war zugleich der einzige innerhalb der 2,5-jährigen Beobachtungszeit verstorbene Fall dieses Kollektivs.

Ein Viertel aller papillären Karzinome der vorliegenden Untersuchung ist somit zu den okkulten bzw. Mikrokarzinomen zu rechnen (24,6 %, 14/57). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang eine deutliche Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses: 17 von 18 Patienten mit Mikrokarzinom waren weiblichen Geschlechts. Das kleinste Karzinom maß 5 mm, das größte definitionsgemäß 1,5 cm. Die durchschnittliche Größe aller beschriebenen Mikrokarzinome betrug etwa 11 mm.

Das mittlere Alter der betroffenen Patienten zum Operationszeitpunkt entsprach mit 51,2 Jahren etwa dem allgemeinen Durchschnitt von 52 Jahren; das mittlere Alter der Patienten mit papillärem Mikrokarzinom lag jedoch mit 52,6 Jahren deutlich über dem durchschnittlichen Alter aller Patienten mit papillären Karzinomen (47,3 J.).

3 papilläre Mikrokarzinome müssen als Zufallsbefunde bewertet werden: weder prä- noch intraoperativ hatten sich ein Malignitätsverdacht ergeben.

Außerdem scheint erwähnenswert, daß 4 papilläre und ein anaplastisches Mikrokarzinom(e) auch im Kollektiv der Tumoren mit multifokaler Entstehung zu finden sind.

Histologie	Stadium pTNM	Größe (in cm)	Geschl.	Alter (in Jhr.)	Bemerkung
pap	1 x x	0,9	w	59	Zufallsbef.
pap	1 x x	0,8	w	47	Zufallsbef.
pap	1 x x	1,0	w	42	Zufallsbef.
pap	1 x x	0,8	w	27	-
pap	1 x x	1,0	w	77	-
pap	1 o x	≤1,0	w	70	-
pap	1 x x	≤1,0	w	67	-
pap	1 1 1	≤1,0	w	33	-
pap	4 x x	1,0	w	51	-
* pap	2 1 x	1,5	m	41	-
pap	3 x x	0,5 u.1,0	w	40	bifok./ipsil.
* pap	4 1 x	2 mal 1,3	w	33	bifok./ipsil.
* pap	3 x 1	2 mal ≤1,5	w	70	bifok./contral
* pap	3 x x	2 mal ≤1,5	w	79	bifok./contral
fol	1 x x	≤1,0	w	39	-
fol	1 x x	≤1,0	w	20	-
fol	1 x 1	≤1,0	w	65	-
* ana	3 x x	2 mal 1,5	w	62	bifok./ipsil.

Tab. 14: 18 Mikrokarzinome unter 155 primären Schilddrüsenkarzinomen, nach verschiedenen Merkmalen aufgeschlüsselt; aufgrund einer inzwischen weitgehend anerkannten Empfehlung von WOOLNER et al. (1960) wurden 5 mit * bezeichnete Fälle mit hinzugenommen: da der Durchmesser des Tumors 1,5 cm nicht übersteigt, sind sie noch zu den sog. okkulten bzw. Mikrokarzinomen zu rechnen. Somit ist auch ein nach der Stadieneinteilung der UICC als pT2 (einzelner Knoten von mehr als 1 cm Durchmesser, überschreitet Kapsel nicht) eingestuftes Karzinom in der Aufstellung enthalten.

Mikrokarzinome ließen sich in 2 Fällen auch in fortgeschrittenem Zustand finden, obwohl der Lokalbefund nicht Walnuß- bzw. Pflaumengröße überschritt: Ein bifokal gewachsenes, papilläres Karzinom des Stadiums pT4N1Mx hatte bei einer Größe von 1,3 cm bereits die Kapsel überschritten und war an einem submandibulären, vergrößerten Lymphknoten aufgefallen. Ebenfalls das Stadium pT4 erreicht hatte ein 1 cm großes papilläres Karzinom in einem pflaumengroßen Knoten der rechten Schilddrüsenhälfte.

3.3. Prognose

Zur Verlaufsbeobachtung standen aus technischen Gründen nicht wie üblich 5, sondern nur 2,5 Jahre zur Verfügung. Es wurde deshalb auf die aktuarische Methode der Prognosebestimmung ausgewichen. Alle 9 Patienten mit medullärem Karzinom haben den Beobachtungszeitraum überlebt, die Analyse der 5-Jahres-Überlebensraten (im Folgenden abgekürzt: 5-JÜR) erstreckt sich somit im Wesentlichen auf follikuläre, papilläre und undifferenzierte Karzinome.

a) Geschlecht

Wie Abb. 12 zeigt, haben weibliche Patienten mit Schilddrüsenkarzinom im Allgemeinen die bessere Prognose: für sie beträgt die 5-JÜR 64 % gegenüber 59 % bei den männlichen Patienten. Bezüglich einzelner Merkmale schneiden die Letzteren jedoch besser ab: So zeigt sich bei Analyse der Histologie, daß von den Männern mit anaplastischem Karzinom nach 4,5 Jahren wahrscheinlich noch ein Viertel am Leben sein würde, während von 23 Frauen bereits nach 3 Jahren keine mehr lebt (Abb. 16).
Auch im Kollektiv der differenzierten Tumoren des Stadiums pT2 zeigten von 51 Patienten 12 Männer mit 83 % (gegenüber 79 % bei den Frauen) einen etwas günstigeren Verlauf. Diese Ausnahme läßt sich im gleichen Kollektiv auch bezüglich des Merkmals No (mit allerdings geringerer

Fallzahl) nachweisen: 2 Männer mit differenzierten Karzinomen werden höchstwahrscheinlich beide die 5-Jahresgrenze erreichen, während von 6 Frauen nur zwei Drittel (67 %) so lange leben.

Gerade letzteres Beispiel zeigt, wie problematisch eine weitere Differenzierung einzelner Teilkollektive bezüglich spezieller Parameter für eine statistische Aussage wird: Wegen zu kleiner Fallzahlen müssen einige Gesamtheiten zusammengefaßt bleiben und soll auf nicht mehr sinnvolle Unterteilung verzichtet werden.

b) Alter

Für die differenzierten Karzinome ließ sich ein brauchbarer Vergleich der Altersgruppen jünger als 40 Jahre mit dem jeweiligen Gesamtkollektiv erstellen (Abb. 13). 11 Patienten mit follikulärem Karzinom, die jünger waren als 40 Jahre, hatten eine 5-Jahres-Lebenserwartung von 100 %. Die Prognose des follikulären Karzinoms verschlechtert sich offensichtlich rapide im höheren Alter: Von allen Patienten dieses Tumortyps leben nach 5 Jahren wahrscheinlich nur noch 60 %.

Wie die zum Vergleich in Abb. 13 eingezeichnete Überlebenskurve aller papillären und follikulären Tumoren zusammen zeigt, sind papilläre Karzinome grundsätzlich benignerer Natur: Sie haben eine 5-Jahresüberlebensquote von 91 %. Ein Unterschied zwischen den Altersgruppen läßt sich allerdings nur für männliche Patienten feststellen: während weibliche Patienten unter 40 Jahren, wie überhaupt alle Frauen mit papillärem Karzinom, 5 Jahre zu 92 % überlebten, wurde diese gute Quote statistisch gesehen durch einen von 3 männlichen Patienten unter 40 Jahren auf 91 % gesenkt: ein 5-jähriger Bub mit papillärem Karzinom des Stadiums pT4NxMx war nach 3 Monaten verstorben und erniedrigte somit, obwohl die beiden anderen (9 und 17 J.) den Beobachtungszeitraum überlebten, die 5-Jahres-Überlebensrate für männliche Patienten mit papillärem Karzinom unter 40 Jahren

auf 67 %.
In analoger Weise wirkt sich der Tod dieses Kindes auf die Prognose aller 5 Kinder (einschl. 1 Jugendlicher) dieser Untersuchungsreihe aus (Tab. 15 und Abb. 14): Obwohl 4 der 5 Kinder den Beobachtungszeitraum von zweieinhalb Jahren überlebten, ergibt sich nach aktuarischer Berechnung eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 80 %. Zu beachten ist allerdings die histologische Heterogenität dieses kleinen Kollektivs: 2 medulläre und 2 follikuläre Karzinome stehen einem papillären Karzinom gegenüber. Bemerkenswert scheint in diesem Zusammenhang auch, daß die 5 Kinder erst in überwiegend fortgeschrittenem Tumorstadium (80 % pT4) und mit auffällig oft (60 %) beteiligtem regionären Lymphknotenbefall zum Arzt und schließlich zur Operation kamen.
Zur Beschreibung einer möglichen Beziehung zwischen Alter und Tumorstadium waren aufgrund zu geringer Fallzahlen keine Prognosedaten zu gewinnen.

c) Histologie

Abb. 15, 16 und 17 zeigen den wohl augenfälligsten Unterschied im biologischen Verhalten der differenzierten und undifferenzierten Tumorformen. Wie bereits bei Betrachtung der Geschlechts- und Altersverhältnisse angedeutet, müssen die Patienten mit undifferenzierten Tumoren am frühesten sterben (5-JÜR 8 %, n = 35). Der allgemeinen Durchschnittsprognose von Schilddrüsenkarzinomen (5-JÜR 60 %) am nächsten kommen die 50 follikulär differenzierten Tumoren mit 63 %. Zur entscheidenden Verbesserung dieser allgemeinen Prognose für Schilddrüsenkarzinome führen mit 91 % 5-JÜR die 59 Patienten mit papillärem Karzinom. Allgemeiner läßt sich sagen, daß undifferenzierte Tumorformen (5-JÜR für männl. Pat. 25 %, für weibl. 0 %) wesentlich ungünstiger verliefen als die follikulär und papillär differenzierten (5-JÜR für männl. Pat 75 %, für weibl. 80 %).

Bei der Analyse der Histologie follikulärer Karzinome

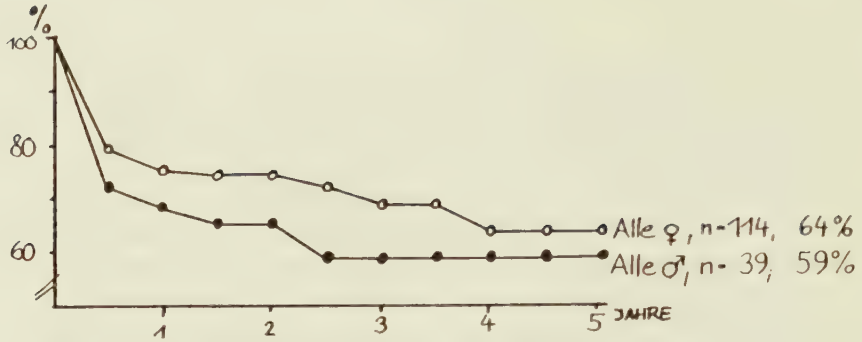


Abb. 12: 5-Jahres-Überlebensrate und Geschlecht

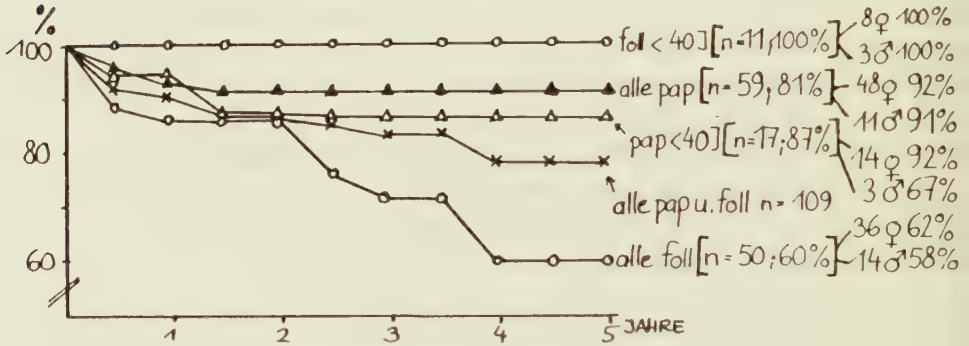


Abb. 13: 5-Jahres-Überlebensrate und Alter

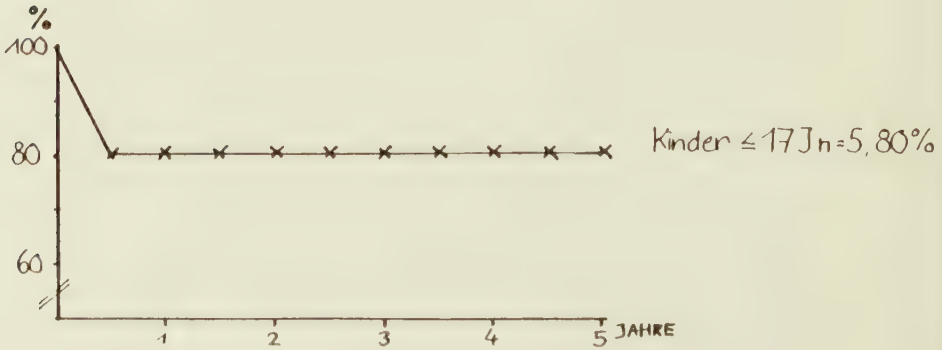


Abb. 14: 5-Jahres-Überlebensrate von 5 Patienten
- 17 Jahre (n = 5) : 80 %

Alter	Geschlecht	Histologie	Stadium	Verlauf
5 J.	m	pap	pT4NxMx	verstorben nach 0,25
8 J.	w	fol	pT2NxMx	lebend nach 2,5 J.
9 J.	m	pap	pT4N2Mx	lebend nach 2,5 J.
10 J.	w	med	pT4N1Mx	lebend nach 2,5 J.
17 J.	m	med	pT4N1Mx	lebend nach 2,5 J.

Tab. 15: Schilddrüsenkarzinome bei Kindern bzw. Jugendlichen

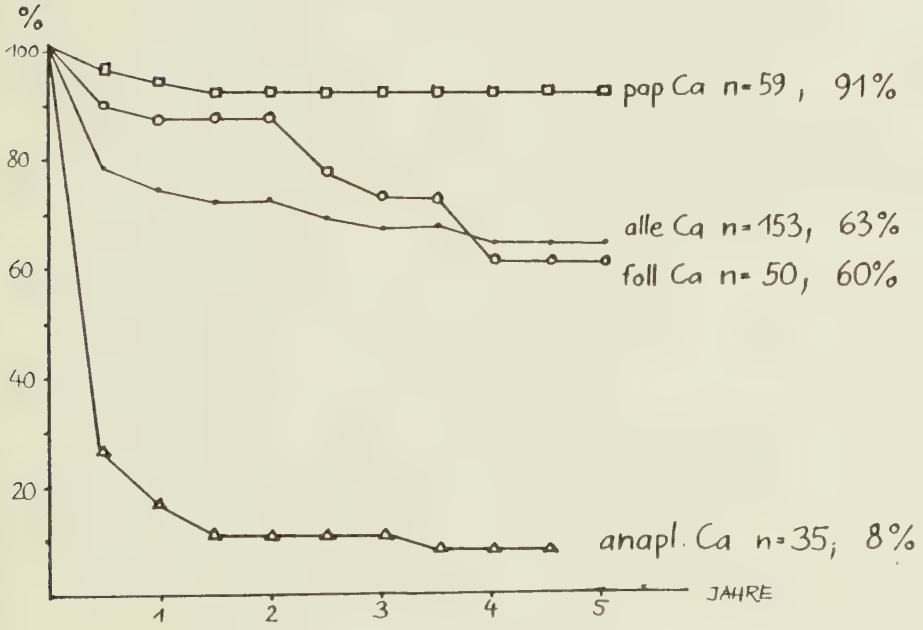


Abb. 15: 5-Jahres-Überlebensrate und Histologie

(3.2. B) wurde bereits auf onkozytäre Formen eingegangen. Im Zusammenhang mit der Verlaufsbeobachtung läßt sich für die 16 beobachteten Onkozytome mit einer 5-JÜR von 66 % eine etwas bessere Überlebenschance im Vergleich mit allen follikulär differenzierten Tumoren (60 %) ermitteln (Abb. 18).

d) Tumorstadium

Grundsätzlich besteht eine Korrelation zwischen Tumorstadium zum Operationszeitpunkt und Überlebenschance: (Abb. 19) Alle 13 Patienten mit dem Stadium pT1 hatten den Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren überlebt und nach aktuarischer Berechnung eine 5-JÜR von 100 % zu erwarten. Für nur weniger als die Hälfte der Patienten im Stadium pT4 war es nach 5 Jahren noch wahrscheinlich, am Leben zu sein, was in erster Linie auf den hohen Anteil an den undifferenzierten, äußerst aggressiv wachsenden anaplastischen Karzinomen zurückzuführen sein dürfte. Mit 74 bzw. 75 % 5-JÜR bewegen sich die Prognosen für die Stadien pT2 und pT3 ziemlich genau in der Mitte der extremen Tumorstadien: 8 Fälle mit multiplen, die Kapsel nicht überschreitenden ein- oder beidseitigen Knoten erhielten mit 75 % sogar eine etwas bessere Prognose als die nächstniedrigeren Tumorstadien: 5 Patienten davon waren an einer prognostisch relativ günstigen Tumorform erkrankt (3 medulläre und 2 papilläre Karzinome) und überlebten alle den Beobachtungszeitraum. Die Korrelation zwischen Tumorstadium und Prognose läßt sich auch eindrücklich demonstrieren, wenn nur die differenzierten Karzinome einander gegenübergestellt werden (Abb. 20). Zur Prognoseermittlung der Tumorstadien einzelnen Tumortypen waren aufgrund zu geringer Fallzahlen keine Daten zu gewinnen.

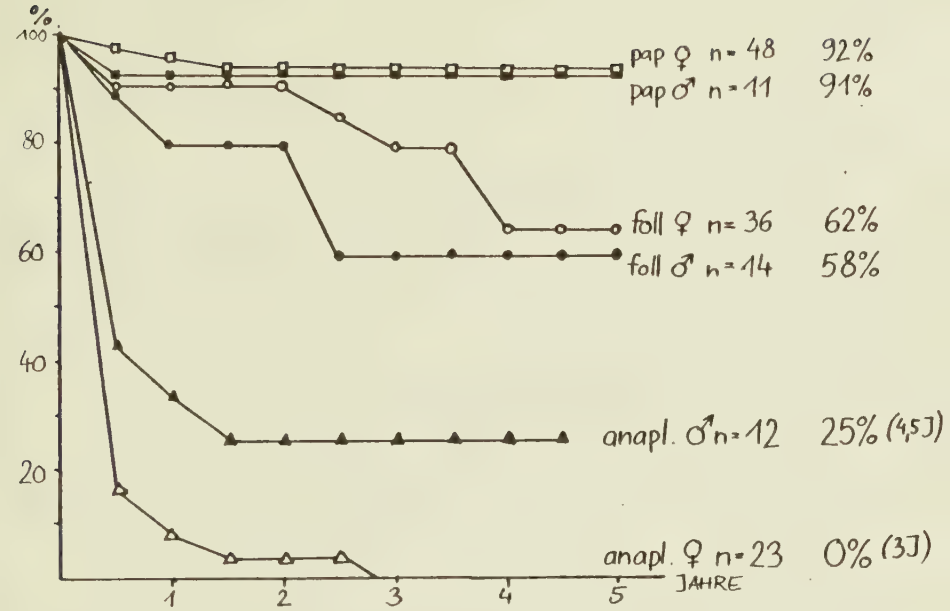


Abb. 16: 5-Jahres-Überlebensrate, Histologie und Geschlecht

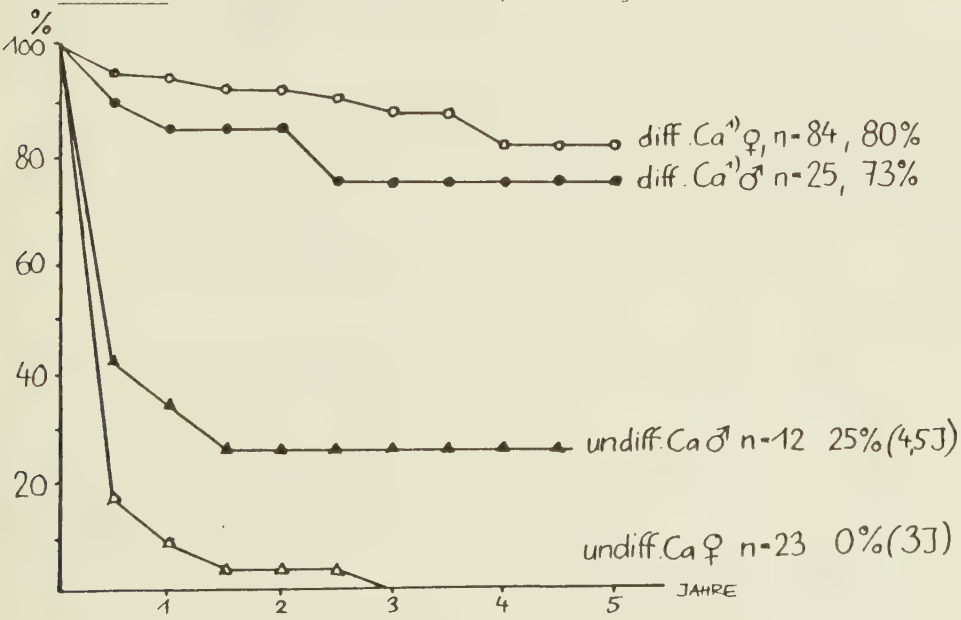


Abb. 17: 5-Jahres-Überlebensrate und Differenzierung

1) foll. u. pap. Ca

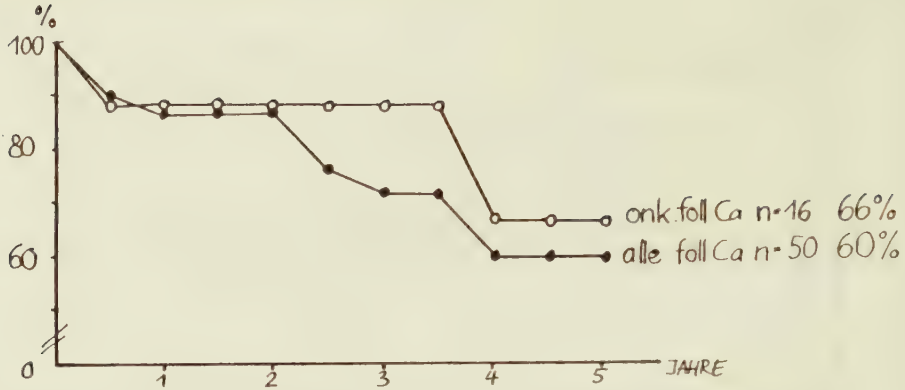


Abb. 18: 5-Jahres-Überlebensrate und onkotytäre Karzinome

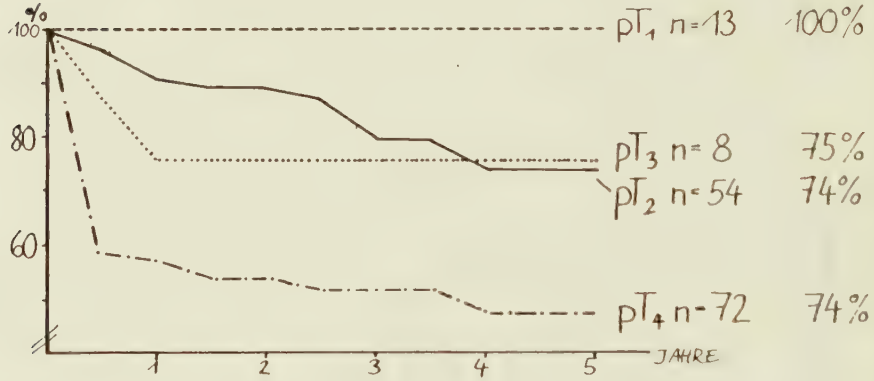


Abb. 19: 5-Jahres-Überlebensrate und Tumorstadium (im Kollektiv der Stadien pT1, pT2 sind 3 multifokal entstandene Karzinome enthalten)

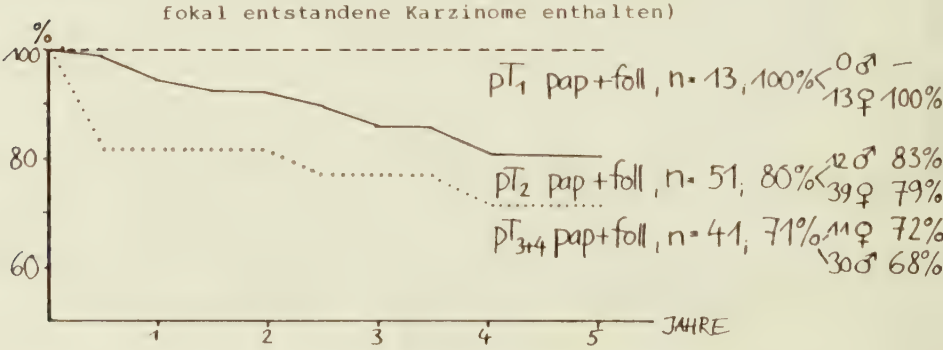


Abb. 20: 5-Jahres-Überlebensrate und Tumorstadien bei differenzierten Karzinomen

e) Lymphknotenbeteiligung

Abb. 21 läßt vermuten, daß eine festgestellte Lymphknotenbeteiligung nicht unbedingt die Prognose trüben muß. Erst fixierte regionäre Lymphknoten reduzieren die 5-Jahres-Überlebenschance deutlich auf die Hälfte. Der Befall der Lymphknotenstationen mag (vorwiegend bei papillären Karzinomen!) Anlaß zur rechtzeitigen Diagnostik gegeben haben, so daß sich 5-Jahres-Überlebensraten von 84 % bzw. 80 % für die Stadien N1 und N2 ermitteln ließen. Für 9 Patienten konnte auch postoperativ kein Anhalt für Lymphknotenbeteiligung gefunden werden: die Wahrscheinlichkeit, die 5-Jahresgrenze zu erreichen, betrug für das Stadium No nur zwei Drittel (67 %).

Diese Konstellation läßt sich ebenfalls bei Gegenüberstellung der Lymphknotenstadien der differenzierten Karzinome zeigen. Patienten ohne Lymphknoten erhielten nur eine 5-JÜR von 75 %, bei Patienten mit einzelnen, unilateralen Lymphknoten errechnete sich jedoch eine wesentlich günstigere Prognose von 90 %! (Abb. 22).

Um allerdings eine deutliche Anhängigkeit der Lymphknotenbeteiligung von der Histologie bzw. den pT- und pM-Stadien zeigen zu können, sind auch hier die einzelnen Fallzahlen zu klein.

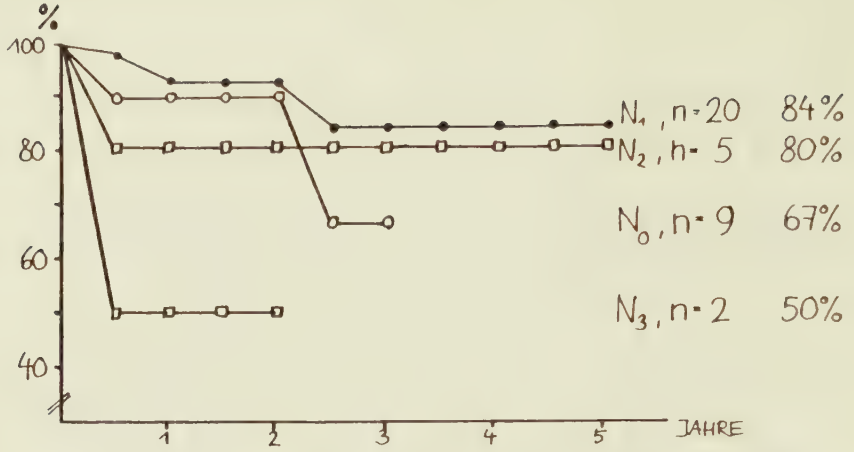


Abb. 21: 5-Jahres-Überlebensrate und Lymphknotenbeteiligung

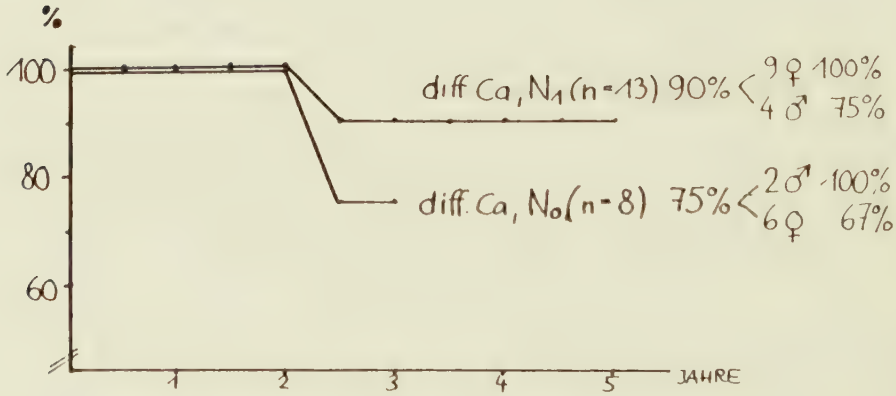


Abb. 22: 5-Jahres-Überlebensrate und Lymphknotenbeteiligung bei differenzierten Karzinomen

3.4. Anamnese

3.4.1. Vorausgegangene Röntgen-Bestrahlungen der Kopf-Hals-Region

Bei 5 Frauen und 1 Mann mit primärem Schilddrüsenkarzinom ließ sich in der Anamnese eine vorausgegangene Bestrahlung der Kopf-Hals-Region feststellen. Dies entspricht einer Häufigkeit von 3,9 % von 155 Patienten. Tab. 16 zeigt den Anlaß der Bestrahlung, das Alter zur Zeit der Bestrahlung, die Latenzzeit bis zum Auftreten des Malignoms sowie das postoperative Tumorstadium mit zugehöriger Histologie.

a) Anlaß und Alter zur Zeit der Bestrahlung

Mit Ausnahme zweier Patientinnen, über deren Bestrahlungsgrund nichts zu erfahren war, erfolgte die Strahlenbehandlung ausschließlich wegen benigner Ursachen. 3 Patienten waren bereits als Kinder bzw. Jugendliche bestrahlt worden (6, 14 und 17 Jahre, Durchschnittsalter 12,3 Jahre). Bei den erst in höherem Lebensalter (35, 60 und 81 Jahre) bestrahlten Patienten betrug das Durchschnittsalter 58,6 Jahre.

b) Latenzzeit bis zum Auftreten des Karzinoms

Der zeitliche Abstand bis zum Auftreten des Karzinoms betrug bei den im Kindes- bzw. Jugendalter bestrahlten Patienten im Durchschnitt 37 Jahre. Bei den im höheren Lebensalter Bestrahlten stellte sich das Karzinom bereits nach einem mittleren Abstand von 12,6 Jahren ein. Im Kollektiv der 6 Patienten befand sich eine 83-jährige Patientin, weshalb sich das Durchschnittsalter der im Kopf-Hals-Bereich Vorbestrahlten zum Zeitpunkt der Operation mit 60,3 Jahren etwas über dem allgemeinen Durchschnitt (55,2 Jahre) errechnete.

Anlaß der Bestrahlung	Geschlecht	Alter b. Bestrahlung in Jahren	Latenzzeit in Jahren	pTNM	Histologie
Unbekannt	w	6	27	4 1 x	pap.
Abszeß	w	35	32	2 x x	überw.foll.diff.pap.
Strumaresektion	w	17	60	1 x x	pap.
Halslymphknoten	m	14	24	2 x x	überw.foll.diff.pap.
Hyperthyreose	w	81	2	x x x	foll.onk.
Unbekannt	w	60	4	4 x x	undiff.polym.

Tab. 16: Daten der 6 Patienten mit primärer Strumamaligna nach vorhergehender Bestrahlung der Kopf-Hals-Gegend aus anderem Anlaß

c) Histologie und TNM-Stadium bei vorbestrahlten Patienten

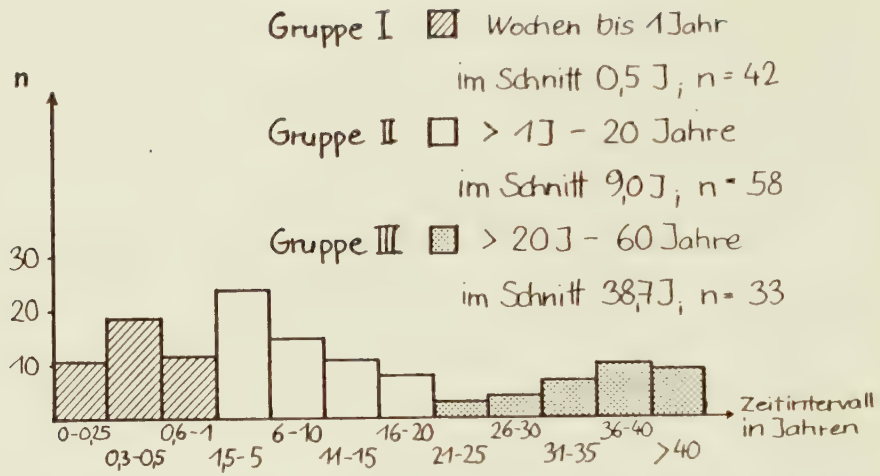
Von den in früherer Zeit bestrahlten 6 Patienten entwikkelten 4 ein papilläres Karzinom, 1 Patient ein follikulär-onkozytäres und 1 Patient ein undifferenziertes, anaplastisches Karzinom. Mit zwei Dritteln (67 %) ist somit das papilläre Karzinom relativ häufig aufgetreten. Der Tumor der beiden Patientinnen, bei denen sich der Anlaß zur Bestrahlung nicht finden ließ, hatte zur Zeit der Operation bereits die Nachbarorgane infiltriert. Fernmetastasen wurden bei keinem der früher bestrahlten Patienten festgestellt.

3.4.2. Dauer der Kropfanamnese

a) Abgrenzung von Zeitintervallen

In 133 Fällen läßt sich etwas über die Dauer der Kropfanamnese aussagen; anhand einer Streukurve (Abb. 23) wurden die Fälle aufgrund der sich anbietenden Häufigkeitsgipfel in 3 Kollektive aufgeteilt. Den 42 Patienten des ersten Kollektivs mit relativ kurzer Anamnese war der Kropf erst einige Wochen bis zu einem Jahr, im Durchschnitt genau ein halbes Jahr bekannt. Die zweite Gruppe mit 58 Patienten hatte bei einem Intervall von größer als einem Jahr bis zu zwanzig Jahren eine durchschnittliche Kropfanamnese von 9,0 Jahren. 33 Patienten mit Kropfanamnese von 21 bis maximal 60 Jahren wurden zu einer dritten Gruppe zusammengefaßt, die sich im Mittel über 38,7 Jahre hinweg an ihren Kropf erinnern konnte; 9 Patienten davon war die Vergrößerung der Schilddrüse über mehr als 40 Jahre bekannt.

69 Patienten mit mittlerer und längerer Kropfanamnese ist durchschnittlich 1,5 Jahre vor der Struma-maligna-Operation eine zusätzliche Vergrößerung der Schilddrüse aufgefallen. Nur eine Patientin mit kurzer Krankengeschichte (0,5 J.) hat 6 Wochen vor der Operation noch eine weitere Zunahme des Tumors bemerkt.



Tab. 23: Zeitintervall zwischen Auftreten der Schilddrüsenvergrößerung und 1. Struma-maligna-Operation bei 133 Patienten

Bei einem Drittel (32,3 %) der Patienten mit bekannter Dauer der Schilddrüsenvergrößerung hatte sich somit in 1 Jahr oder weniger der Tumor klinisch bemerkbar gemacht.

b) Kropfanamnese und histologischer Tumortyp

Zur Untersuchung der einzelnen Tumortypen im Hinblick auf die Dauer der Kropfanamnese werden wieder die eben abgegrenzten 3 Kollektive herangezogen. Wie Tab. 17 zeigt und Abb. 24 veranschaulicht, ergeben sich unterschiedliche Verteilungsmuster: Patienten mit follikulären Karzinomen haben die längsten Krankengeschichten, ihr Anteil an lang- bis mittelfristigen Anamnesen ist relativ am größten. Es folgen die papillären Karzinome, mit relativem Überwiegen der kurzen bis mittleren Anamnesedauer. Bei den undifferenzierten Tumoren dominiert der Anteil der Patienten mit kurzer Krankengeschichte.

Mehr als zwei Drittel der Patienten mit bekannter Anamnesedauer (68 % von 92) hatten zwischen 10 Jahren und wenigen Wochen vor der Struma-maligna-Operation eine zusätzliche Vergrößerung der Schilddrüse bemerkt. Wie aus

	follik.		papill.		anapl.		medull.	
Fälle mit bekannter Anamnesedauer	50		49		29		5	
davon	n	%	n	%	n	%	n	%
kurzfristig	7	14,0	19	38,7	13	44,8	2	40,0
mittelfristig	26	52,0	23	46,9	8	27,6	2	40,0
langfristig	17	34,0	7	14,3	8	27,6	1	20,0
		100,0		100,0		100,0		100,0

Tab. 17: Dauer der Schilddrüsenanamnese in Abhängigkeit vom histol. Typ

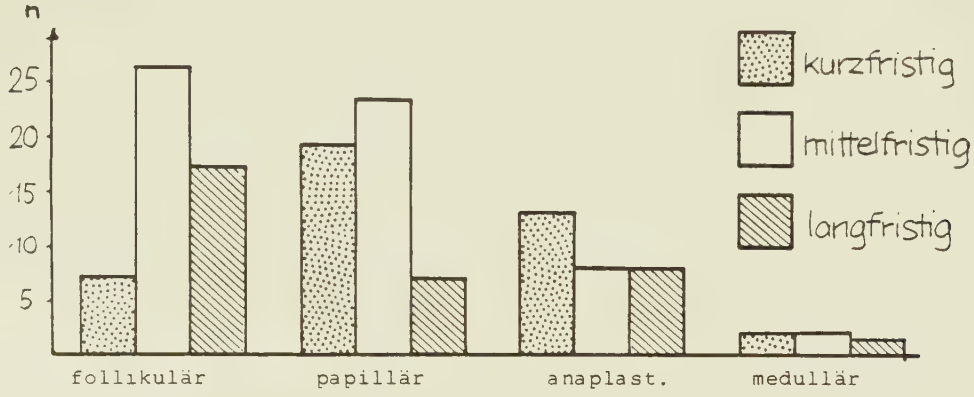


Abb. 24: Dauer der Schilddrüsenanamnese in Abhängigkeit vom histol. Typ

Tab. 18 zu entnehmen ist, haben die Patienten mit papillärem Karzinom im Vergleich mit den anderen 3 Tumortypen den kleinsten Anteil (41 %; n = 20 von 49 F.) an zusätzlichen Tumorvergrößerungen aufzuweisen. Die histologische Aufarbeitung ergab hier folgende Verteilung der Tumorstadien: pT1: n = 3; pT2: n = 7; pT3: n = 2; pT4: n = 8.

c) Kropfanamnese und Tumorstadium

Wie unten noch zu zeigen sein wird, ist der Anteil der Karzinome im Stadium pT4 eng mit dem histologischen Tumortyp korreliert. Ein weiterer Zusammenhang zwischen Tumortyp und -stadium sowie der bekannten Dauer der Schilddrüsenvergrößerung wird von Tab. 19 beschrieben. Dabei zeichnen sich deutliche Schwerpunkte ab: für die follikulären Karzinome im Bereich der langfristigen, für die papillären und undifferenzierten Tumoren im kurzfristigen und für die medullären im Bereich der mittelfristigen Zeitintervalle. (Abgrenzung der Zeitintervalle findet sich in der Legende zu Tab. 19.)

	foll.	pap.	ana.	med.	Zus.
Alle Fälle mit bekannter Anamnesedauer	50	49	29	5	133
davon mit zusätzl. Vergrößerung	29	20	17	3	69
in %	58 %	41 %	59 %	60 %	54,5 %
mittlere Dauer der zusätzl. Vergrößerung	1,7 J.	1,3 J.	0,4 J.	1,2 J.	

Tab. 18: Mittlere Dauer der zusätzl. Schilddrüsenvergrößerung bei kurz-, mittel- und langdauernder Kropfanamnese in Abhängigkeit vom histolog. Tumortyp

	foll.	pap.	anapl.	med.
Alle Fälle mit bek. Anamnesedauer	50	49	29	5
davon im Stadium pT4 (%)	19 (38)	15 (31)	24 (83)	4 (80)
Anamnesedauer kurz n (%)	- (0)	8 (54)	12 (50)	1 (25)
mittel n (%)	8 (42)	5 (33)	5 (21)	2 (50)
lang n (%)	11 (58)	2 (13)	7 (29)	1 (25)

Tab. 19: Abhängigkeit der Dauer der bekannten Schilddrüsenvergrößerung vom Tumortyp und Tumorstadium

kurz = Wochen bis 1 Jahr
mittel = > 1 Jahr bis 20 Jahre
lang = > 20 Jahre - 60 Jahre

3.4.3. Vorausgegangene Schilddrüsen-Operationen

Nach Untersuchung des Patientenguts auf vorausgegangene andere Schilddrüsenoperationen läßt sich folgende Tabelle aufstellen (Tab. 20):

Von 22 % der untersuchten 155 Fälle ist bekannt, daß der Struma-maligna-Operation mindestens ein Eingriff wegen benigner Schilddrüsenerkrankung vorausgegangen ist [1]. 18 der 19 Patienten mit follikulärem Karzinom waren vorher durchschnittlich fast 2 mal (1,9) an einer Struma nodosa kolloides operiert worden. Die meisten Rezidivstrumen hatte eine 56-jährige Frau zu verzeichnen: die Struma-maligna-Operation war ihre achte. Die Strumen waren zwischen 1 und 19 Jahren vor der Karzinom-Operation behandelt worden [2]. Nur ein Patient mit follikulärem Tumor war beim ersten mal nicht wegen knotiger Kolloidstruma, sondern wegen eines autonomen Adenoms in die Klinik gekommen. Bei den 12 Patienten mit papillärem Karzinom fanden sich außer 8 Rezidivstrumen (durchschnittlich 1,8 vorige Operationen) zwei vorausgegangene Operationen wegen Hyperthyreose (davon eine vom Typ M. Basedow), eine wegen dekompensiertem autonomem Adenom und wiederum zwei wegen unklarer Halslymphknotenschwellungen. Nur 3 Patienten (9 % von 34) mit anaplastischem Karzinom waren wegen benigner Struma bereits voroperiert.

Wenn alle 29 Patienten (18,7 % von 155) mit einer oder mehrerer Voroperationen wegen benigner Kolloidstruma zu einem Kollektiv zusammengefaßt werden, so läßt sich eine eigene Häufigkeitsverteilung der histologischen Tumortypen aufstellen (Tab. 21).

1) Es ist jedoch nicht bekannt, ob bzw. wieviele Voruntersuchungen existieren.

2) Die genauen Zeitintervalle sind allerdings aus den Anamnesen nicht rekonstruierbar.

	fol	pap	ana	med	zus
Gesamtzahl der Karzinome	53	57	36	9	155
Vorausgegangene andere Schilddrüsenoperationen	19 (56 % v.34)	12 (35 % v.34)	3 (9 % v.34)	- -	34 (22 % v.155)
keine Operation	24	36	24	5	89
nicht bekannt	10	9	9	4	32

Tab. 20: Vorausgegangene andere Schilddrüsenoperationen wegen benigner Schilddrüsenerkrankungen (einschl. Hyperthyreosen, M.Basedow, autonome Adenome)

Patienten mit Voroperationen wg. (rezid.) knotiger Kolloidstruma:		n = 29	100 %
davon haben später entwickelt ein	follikuläres Karzinom:	n = 18	62 %
	papilläres Karzinom:	n = 8	28 %
	anaplast. Karzinom:	n = 3	10 %

Tab. 21: Verteilung der histologischen Tumortypen bei 29 Patienten mit vorhergehender Operation wegen struma nodosa colloides

3.4.4. Vorausgegangene Medikationen

Gefragt wurde bei der Erhebung nach vorausgegangener Medikation mit Zytostatika, Schilddrüsenhormon-Präparaten oder thyreostatischen Medikamenten. Eine Zytostatische Behandlung konnte bei keinem der Fälle gefunden werden. Von den zwei Hyperthyreose-Patienten erhielt einer eine Radiojodtherapie, der andere war operiert worden.

Von den Karzinompatienten hatten 15 (9,7 % v. 155) in den letzten 10 Jahren vor der Tumordiagnose Schilddrüsenmedikamente eingenommen;
bei diesen Patienten wurden ausnahmslos follikuläre bzw. papilläre Karzinome festgestellt. Nur ein Patient mit follikulärem Karzinom hatte wegen eines dekompensierten autonomen Adenoms über 2 Monate ein thyreostatisches Medikament (Favistan^{R}) verordnet bekommen; ein weiterer wegen Hyperthyreose eine Radiojodtherapie (s.o.). Die anderen 13 Patienten waren zwischen wenigen Monaten und maximal 11 Jahren (im Schnitt 5,2 Jahre) mit Schilddrüsenhormon substituiert worden.

3.5. Diagnostik

3.5.1. Präoperative radiologische Untersuchungen

Der weitaus größte Teil der radiologischen Untersuchungen erfolgte mit Hilfe der Schilddrüsen-Szintigraphie (s.u.). Angaben über eine präoperative Ganzkörperszintigraphie konnten bei 17 Patienten gefunden werden, wobei sich bei keinem ein Hinweis auf Metastasierung ergeben hatte. (Zum Vergleich mit postoperativer Metastasensuche siehe Abschnitt 3.6.4.) Der Radiojodtest wurde bei 5 Patienten eingesetzt, die Leberszintigraphie, die Sonographie und der sog. Breischluck bei nur jeweils einem. In einem Fall hat die Röntgen-Tomographie den Befund einer extremen Hilus-Lymphknotenvergrößerung beidseits erbracht.

Die Röntgenuntersuchung des Thorax wurde vermutlich im allgemeinen routinemäßig durchgeführt, ist aber in 19 Fällen eigens erwähnt; davon waren 11 Befunde unauffällig, jeweils 2 zeigten einen Erguß bzw. ein Trachealverdrängung und in 4 Fällen waren Lungenmetastasen beschrieben (s.d.).

a) Schilddrüsenszintigraphie

In 120 Krankengeschichten (77,4 %) konnten Angaben über eine präoperativ durchgeführte Szintigraphie der Schilddrüse gefunden werden, wobei sich die Beschreibung allerdings in den meisten Fällen auf die Erwähnung eines kalten bzw. warmen Knotens ohne Seiten- und Größenangabe beschränkte. Tab. 22 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Szintigraphiebefunde in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp. Warme Knoten und mit kalten kombinierte warme Knoten finden sich im untersuchten Patientengut ausnahmslos in der Gruppe der follikulären und papillären Karzinome; auffallend ist ferner, daß sich offensichtlich hinter unauffälligen Szintigrammen häufiger papilläre und undifferenzierte Tumoren verbergen.
13 der 120 Patienten mit bekanntem Szintigraphiebefund wiesen 2 oder mehr kalte bzw. warme Knoten auf. Entsprechend zeigt sich, wie auch in der vorhergehenden Aufstellung, eine auffällige Häufung im Bereich der differenzierten Karzinome (Tab. 23).

Nicht immer deckte sich der von den Radiologen bezeichnete, für einen Tumor in Frage kommende Bezirk mit dem später von Chirurgen und Pathologen beschriebenen: In 41 Fällen ließ sich sowohl für die szintigraphische als auch für die intraoperative Lokalisation eine Seitenbezeichnung finden. In Tab. 24 werden die Ergebnisse der jeweiligen Lokalisationsbestimmung in Abhängigkeit vom Tumortyp einander gegenübergestellt. Ein links gelegener, nicht speichernder Bezirk in einer Schilddrüse mit papillärem Karzinom (in Tab. 24 mit [1)] gekennzeichnet) stellte

	foll	pap	ana	med	zus
Fälle gesamt	53	57	36	9	155
keine Szintigraphie, unbekannt, nicht verwertbar	9	10	14	2	35
Angaben über Szintigraphie	44 (100,0)	47 (100,0)	22 (100,0)	7 (100,0)	120 (100,0)
Davon:					
nur kalte Knoten	39 (88,6)	31 (66,0)	18 (81,2)	7 (100,0)	95 (79,2)
nur warme Knoten	2 (4,5)	5 (10,6)	-	-	7 (5,8)
kalte u. warme Knoten kombin.	3 (6,8)	4 (8,5)	-	-	7 (5,8)
Szintigraphie unauff.	-	11 (23,4)	4 (18,2)	-	15 (12,5)

Tab. 22: Haufigkeitsverteilung der Szintigraphiebefunde in Abhängigkeit vom Tumortyp. Zahlen in Klammern bedeuten relativen Anteil an Patienten mit "Angaben über Szintigraphie" in %

	foll	pap	ana	med
2 KK	3	1	1	-
3 KK	-	1	-	-
1 KK + 1 WK	2	1	-	-
2 KK + 1 WK	1	2	-	-
1 KK + 2 WK	-	1	-	-
	6	6	1	-

Tab. 23: Aufgliederung der Szintigraphiebefunde mit mehr als einem vermehrt oder vermindert speichernden Bezirk.
KK = Kalter Knoten; WK = Warmer Knoten

foll		pap		ana		med	
Sz.	Op	Sz.	Op	Sz.	Op	Sz.	Op
- KK re,li	re	- WK li	re	- KK re	re,li	- KK li	re,mi
+ KK li	li	- KK re,li	mi	+ KK li	li	+ KK li	li
+ KK re	re	- KK mi	re,li	- KK li	re,li		
+ KK re	re	- KK li,li	re	+ KK li	li		
+ KK re	re	+ KK re	re	- KK mi	re		
+ KK re	re	+ KK li 1)	li	- KK mi	re		
+ KK re	re	+ KK li	li	+ KK re	re		
+ KK li	li	+ KK re	re	- KK re,mi	re		
+ KK re	re	- KK re	re,li	+ KK li	li		
- KK re,WK mi	re,li	- KK li	li,mi	- KK re,li	li		
- KK re	li	+ KK li,WK re	li				
+ KK re	re	- KK mi	li				
		+ WK li	li				
		- WK li 2)	re				
		+ KK li	li				
		- KK li,re	li				
		+ KK li	li				
		- KK re,zentr.re,peripher,1cm					
		- KK li	re				
		+ KK li	li				
		- KK mi	li				
		- KK li	re				

Tab. 24: Gegenüberstellung der szintigraphisch ermittelten Seitenlokalisation (linke Spalten) und der intraoperativ gefundenen Lage des Tumors (rechte Spalten)

KK = Kalter Knoten; WK = Warmer Knoten; re = rechts, li = links, mi = Mitte

+ = als übereinstimmend gewertet; - = als nicht übereinstimmend gewertet;

Fußnoten: siehe Text

sich intraoperativ als Zyste heraus; das Karzinom fand sich in der Nachbarschaft derselben Seite. Der warme Knoten (in Tab. 24 mit [2] gekennzeichnet) war ein autonomes Adenom und das Karzinom auf der Gegenseite stellt sich als Zufallsbefund heraus. Aus Tab. 24 geht hervor, daß nur in 23 Fällen (50 % von 46) präoperative radiologische und intraoperative bzw. vom Pathologen ermittelte Tumorlokalisation genau übereinstimmten.

3.5.2. Präoperative zytologische Untersuchungen

Bei 67 (43,2 %) unserer Patienten ist eine präoperative zytologische Untersuchung in Form einer Feinnadelpunktion durchgeführt worden. Von den Ergebnissen erwiesen sich 55 (82,1 %) postoperativ als richtig positiv und nur 11 (16,4 %) als falsch negativ. Ein Befund war nicht verwertbar. Tab. 25 zeigt eine histologiebezogene Aufgliederung der Untersuchungsergebnisse. 3 falsch negative Befunde aus der Gruppe follikulär differenzierter Karzinome stammten aus einem Tumorstadium pT2 und bei einem Karzinom des Stadiums pT1 wurde dreimal mit jeweils negativem Resultat punktiert.

Im Kollektiv der papillären Karzinome fand sich die höchste Rate falsch negativer Untersuchungsergebnisse mit einem deutlichen Schwerpunkt im Stadium pT2: 4 Fälle, wovon einer sogar zweimal keinen Verdacht auf Malignität hatte aufkommen lassen. (Bei dieser Patientin mit zweifachem falsch negativem Punktionsbefund war auch eine Probeexcision falsch negativ.) Die restlichen falsch negativen Befunde verteilten sich mit je einem Fall auf die Stadien pT1, 3 und 4. Beim weitaus größten Teil (73,7 %) der undifferenzierten Tumoren erfolgte die Feinnadelpunktion im Stadium pT4. Allerdings gelang auch hier in 2 Fällen erst beim 2. Versuch der präoperative Hinweis auf Bösartigkeit. Auch bei den medullären Karzinomen wurde der Verdacht auf Malignität in den Stadien pT4 zweimal und pT3 einmal geäußert.

	fol	pap	ana	med	zus
Gesamtzahl der Fälle	53	57	36	9	155
Davon Feinnadelpunktion	23 (43% v.53)	22 (39% v.57)	19 (53% v.36)	3 (33% v.9)	67 (43 % v.155)
richtig positiv	19 (83% v.23)	14 (64% v.22)	19 (100%v.19)	3 (100%v.3)	55 (82 % v.67)
falsch negativ	4 (17% v.23)	7 (31% v.22)	-	-	11 (16 % v.67)
nicht verwertbar	-	1	-	-	1

Tab. 25: Histologiebezogene Aufgliederung von 67 Feinnadelpunktionen

3.5.3. Präoperative histologische Untersuchungen

(Tab. 26) 6 der 10 gefundenen präoperativen histologischen Befunde beschrieben eine Halslymphknotenexstirpation. 5 dieser Lymphknotenuntersuchungen stammten von Patienten mit papillären Karzinomen, aber nur 4 davon erwiesen sich als richtig positiv. Der eine falsch negative Befund wurde als aberrierende Struma beschrieben, konnte aber über eine angeschlossene, richtig positive Feinnadelpunktion als Metastase eines hochdifferenzierten, überwiegend follikulär wachsenden papillären Malignoms identifiziert werden. Über eine falsch negative Probeexcision eines später als papillär erkannten Karzinoms ließen sich keine weiteren Angaben finden.

3.5.4. Intraoperative histologische Untersuchungen (Schnellschnitte)

Eine intraoperative histologische Untersuchung, auch als Schnellschnitt bezeichnet, sollte in 69 von insgesamt 165 Malignomoperationen im Bereich der Schilddrüse den Operateur über die Dignität des vorliegenden Gewebes orientieren. In 66 Fällen wurde kein Schnellschnitt gemacht und über 30 Fälle kann mangels einer Informationsquelle bzw. Verwertbarkeit keine Angabe gemacht werden. Die intraoperativen Untersuchungen lassen sich folgendermaßen aufschlüsseln (Tab. 27).

In 59 Fällen waren sich die Pathologen sicher über ein vorliegendes Malignom; der jeweilige Befund konnte in den folgenden Paraffinschnitt-Aufarbeitungen in allen 59 Fällen bestätigt werden. (In dieser letzten Zahl sind auch 4 nicht primär vom Schilddrüsengewebe ausgehende Malignome enthalten.)

4 intraoperativ untersuchte und für gutartig gehaltene Gewebsproben mußten nach optimalen Untersuchungsbedingungen doch als bösartig eingestuft werden, denn es handelte

Histologie (postop.)	Eingriff (präop.)		Zytologie (präop.)	Bemerkung
foll:	1 (richt.pos.) Org.-PE	mit	(richt.pos.) FNP	-
pap:	4 (richt.pos.) Nll-PE	davon	1 (richt.pos.) FNP	-
	1 (falsch neg.) Nll-PE	später	(richt.pos.) FNP	aberr. Struma
	1 (falsch neg.) Org.-PE		-	-
ana:	1 (richt.pos.) Org.-PE		-	-
	1 (richt.pos.) Nll-PE	mit	(richt.pos.) FNP	-
med:	1 (richt.pos.) Nll-PE		-	C-Zell-Tumor

Tab. 26: Präoperative histologische Untersuchungen nach postoperativer Histologie geordnet

sich um 3 papilläre Mikrokarzinome und ein undifferenziertes, polymorphzelliges Karzinom. Tab. 28 zeigt mögliche Ursachen für das Zustandekommen falsch-negativer Schnellschnittergebnisse: Problematisch erweist sich offenbar folgende Konstellation von Merkmalen: (1.) Kleines, (2.) differenziertes und (3.) in einer multinodösen Kolloidstruma wachsendes Karzinom.

Bei 6 Präparaten hatten sich die Pathologen ursprünglich nicht festlegen können: Diese 6 Karzinome konnten bei nachträglicher Aufarbeitung jedoch eindeutig klassifiziert werden (Tab. 29). Wie die Aufstellungen (Tab. 28 und 29) zeigen, bereiten hauptsächlich die differenzierten Karzinome Schwierigkeiten. In den 3 Fällen mit präoperativer positiver Zytologie stand eine Entscheidungshilfe für das operationstechnische Vorgehen zur Verfügung.

Wie in Abschnitt 3.7.1. noch genauer zu zeigen sein wird, existieren derzeit zur operativen Behandlung bezüglich der zeitlichen Abfolge zwei grundsätzliche Möglichkeiten: Entweder wird, primär ohne Verdacht auf maligne Entartung, eine subtotale Strumaresektion durchgeführt, der bei entsprechendem Befund eine Reintervention (Nachresektion) folgt, oder die operative Behandlung besteht a prioro nur in einem einzigen Eingriff. Während bei nur 8 Patienten mit Reintervention zur intraoperativen Kontrolle ein Schnellschnitt gemacht worden war, ist von den 109 Patienten mit nur einem einzigen Eingriff bei nur 27,5 % (n = 20) bekannt, daß sicher kein Schnellschnitt durchgeführt worden ist, und zwar aus folgenden Gründen (Tab. 30):

In der Regel ging also den Operationsverfahren ohne Reintervention (den Solitäreingriffen) eine Schnellschnitt-Untersuchung voraus, es sei denn, der Verdacht auf Malignität war bereits präoperativ durch positive Zytologie (43 % von 30 Fällen), bekannte Metastasen (27 % von 30 Fällen) oder fortgeschrittenes Tumorstadium (20 % von 30 Fällen) nahegelegt. In 3 von den 30 Fällen hatte sich eine Reintervention erübrigt, da die Mikrokarzinome, um

Histologie (Ca gesamt)	SS-Untersuchung n	richtig positiv	falsch negativ	ursprüngl. unklar
fol.(n=53)	20 (38 % v.53)	17	-	3
pap.(n=57)	22 (38 % v.57)	16	3	3
ana.(n=36)	17 (47 % v.36)	16	1	-
med.(n=9)	6 (67 % v. 9)	6	-	-
And.(n=10)	4 (40 % v.10)	4	-	-
n=165	69 (42 % v.165)	59	4	6

Tab. 27: 69 Schnellschnittergebnisse im Vergleich mit der Paraffinschnitthistologie

Histologie	pTNM-Stadium	m.Kolloidstruma assoziiert	Bemerkung
ausschl. pap.	1 0 x	+	Mikro-Ca, <1,5 cm
üw.foll.diff.pap.	4 x x	+	Mikro-Ca, 1cm, in and ren,nicht primär unter- suchten Knoten, direkt unter d.Schilddrüsenkap gefunden
tw.foll.diff.pap.	3 1 x	+	2 Mikro-Ca, 0,5 u. 1 cm
entdiff., polym.	4 x x	-	-

Tab. 28: Mögliche Ursachen für das Zustandekommen falsch negativer Befunde bei der Schnellschnittdiagnostik.

Nr.	Histol. Tumortyp	Stadium	positive präop.FNP
1.	mäß. diff. foll. Ca	pT4NxMx	+
2.	foll. onk. Ca	pT2NxMx	
3.	diff. foll. Ca	pT3NxMx	
4.	überw.foll.diff.pap. Ca	pT4NxMx	+
5.	pap.,teilw.onk. Ca	pT3NxMx	+
6.	überw.foll.diff.pap. Ca	pT2NxMx	

Tab. 29: Histologie der 6 in der intraoperativen Schnellschnitt-Untersuchung als unklar eingestuften Fälle

	fol	pap	ana	med	zus.
positive präop. Zytologie	2	–	9	2	13
präop. bekannte Lungenmetastasen	–	–	3	–	3
präop. bekannte Knochenmetastasen	2	1	1	–	4
präop. bekannte Milzmetastasen	–	–	1	–	1
fortgeschrittenes Tumorstadium	2	–	3	1	6
Mikrokarzinome (Zufallsbefund)	–	3	–	–	3
Zusammen	6	4	17	3	30

Tab. 30: Gründe für das Fehlen einer intraoperativen Schnellschnitt-Untersuchung bei Operationen ohne Reintervention

die es sich dabei gehandelt hatte, mit ausreichendem Sicherheitsabstand im Gesunden entfernt werden konnten. Bei allen 2 Mikrokarzinomen handelte es sich sozusagen um Zufallsbefunde. Bemerkenswert scheint weiterhin ein auffällig hoher Anteil der undifferenzierten Karzinome an den 30 Solitäreingriffen ohne vorangehende Schnellschnitt-Untersuchung.

3.5.5. Prä-, intra- und postoperativ diagnostizierte Metastasen

A) Prä- oder intraoperativ festgestellte Metastasen

1. Lymphknotenmetastasen

Bei 22 % (n = 34) der Patienten hatten entweder bereits anamnetisch ein oder mehrere vergrößerte Lymphknoten mit topographischer Beziehung zur Schilddrüse den Verdacht nahegelegt, daß ein Malignom vorliegen könnte, oder erst der Operationssitus ließ vermuten, daß die Aussaat eines malignen Schilddrüsentumors in die regionären Lymphknoten bereits stattgefunden hatte. Da sich zum Teil erhebliche Unterschiede bezüglich der lymphogenen Metastasierungshäufigkeit innerhalb der verschiedenen Tumortypen ergeben, sind in Tab. 31 die Fälle mit bekannter Lymphknotenbeteiligung aufgeschlüsselt. Bei allen Patienten mit bekannter Lymphknotenbeteiligung waren die Halslymphknoten betroffen und zwar hauptsächlich auf der Seite des Tumors (61,7 %), aber auch kontralateral (5,8 %), bilateral bei einseitigem (11,8 %) bzw. beidseitigem Tumorsitz (ebl. 11,8 %); in einem Fall fanden sich mehrere pflaumengroße Lymphknoten im Nacken (anapl. Karzinom des Stadiums pT4).

Mediastinale Lymphknoten waren (zuzüglich der Halslymphknoten) bei 3 Patienten (8,8 %) beteiligt.
Follikuläre und undifferenzierte Karzinome metastasierten mit 9,4 % bzw. 13,8 % relativ selten lymphogen. Dagegen

wurden bei genau einem Drittel der papillären und bei über der Hälfte der medullären Karzinome lymphogene Metastasen angetroffen.

2. Organmetastasen

Organmetastasen wurden ausschließlich präoperativ (bzw. postoperativ, s.u.) festgestellt, und zwar bei 21 Patienten (14,4 % vom 146) mit follikulären, papillären oder anaplastischen Karzinomen. Mit 7,5 % (11/146) war die Lunge als Primärorgan der hämatogenen Absiedelung am häufigsten betroffen. Es folgte mit 6,2 % (9/146) das Skelett, wobei in einem Fall ein Lendenwirbelkörper und das Acetabulum, in einem weiteren das Femur und 5 Wirbelkörper befallen waren. Ein 9-jähriger Bub hatte eine Thymus-Metastase und ein anaplastisches Karzinom hatte sich (szintigraphisch ermittelt) in der Milz angesiedelt.

Tab. 31 zeigt eine Synopsis der Organmetastasen, Histologie und Tumorstadien. Unter den Lungenmetastasen läßt sich relativ häufiger das undifferenzierte Karzinom diagnostizieren (63,6 %), während die differenzierten Karzinome unter den Skelettabsiedlungen mit 77,8 % öfter zu finden sind.

Mit 25 % entfernte sich das anaplastische Karzinom mit Abstand am häufigsten von seinem Primärherd, das papilläre nur noch etwa halb so oft (12,3 %). Das follikuläre Karzinom fiel nicht nur deshalb auf, weil es die niedrigste Metastasierungsrate (außer medull. Ca: bei uns 0 %) zeigte (9,4 %): auch die Tumorstadien lassen einen deutlichen Schwerpunkt im Bereich pT1-2 erkennen, während bei den Filiae papillärer Karzinome alle Stadien, und bei denen undifferenzierter Karzinome ausschließlich fortgeschrittene Stadien vorkommen.

		foll	pap	ana	med	zus
Karzinome insgesamt		53	57	36	9	155
davon: Fälle mit bekannter Lymphknotenbeteiligung		5 (9,4%)	19 (33,3%)	5 (13,8%)	5 (55,5%)	34 (21,9%)
Zervikal	bilateral b.einseit. Lok.	-	3	1	-	4
	b.beidseit.Lok.	2	2	-	-	4
	ipsilateral	2	12	3	4	21
	contralateral	-	2	-	-	2
nuchal		-	-	1	-	1
mediastinal		2	1	-	-	3
Lokalisation unbekannt		-	-	-	1	1

Tab. 31: Lokalisation regionärer Lymphknoten in Abhängigkeit der Tumorhistologe (In der Rubrik "foll." bzw. "pap." ist jeweils ein Fall mit Lymphknotenbeteiligung an mehr als einer topographischen Stelle (je 1 mal zervikal und mediastinal) enthalten.)

	fol	pap	ana	zus
Karzinome gesamt	53	57	36	146
Davon Fälle mit Organmetastasen	5 (9,4 %)	7 (12,3 %)	9 (25 %)	21 (14,4 %)
	HWK (T2)	Clarikula (T4)	Femur + 5 WK (T4)	
	Becken (T2)	Kalotte (T2)	Knoch. + Lunge (T3)	
	Trock.maj. (T1)	LWK + Acetab. (T2)	Lunge (T4)	
	Lunge (T2)	BWK (T1)	Lunge (T4)	
	Lunge (T2)	Lunge (T3)	Lunge (T4)	
		Lunge (T4)	Lunge (T4)	
		Thymus (T4)	Lunge (T4)	
			Lunge (Tx)	
			Milz (Tx)	

Tab. 32: Praoperativ bekannte Metastasen bei 21 Patienten mit Struma maligna.
(Von 9 medullären Karzinomen war keine Absiedelung bekannt.)
In Klammern das zugehörige Tumorstadium.

B) Postoperativ entstandene Metastasen

Von 100 Patienten läßt sich innerhalb des oben beschriebenen Beobachtungszeitraumes von maximal 7,5 Jahren eine Aussage über postoperativ festgestellte Metastasen machen (Tab. 33). Bei 30 (30,0 %) dieser 100 Patienten hatte sich der Tumor postoperativ innerhalb bestimmter Organe angesiedelt: Unter den follikulären und undifferenzierten Karzinomen bevorzugt ein deutlich höherer Anteil die Lunge als (vorwiegend) alleiniges oder beteiligtes Metastasierungsorgan (8 von 12 foll. Ca = 67 % bzw. 6 von 8 anapl. Ca = 75 %), während bei den papillären Karzinomen die Lymphknoten mit 90 % (9 von 10 Fällen) am häufigsten betroffen waren. Lymphknotenmetastasen papillärer Karzinome fanden sich außerdem öfter (3 mal) als bei den anderen Tumortypen (foll. Ca 2 mal, anapl. Ca 1 mal) zusammen mit anderen Organmetastasen (s.u.). Von den 4 weiter zu beobachtenden medullären Karzinomen hat offenbar keines eine postoperative Metastase gesetzt.

Die Latenzzeit bis zur Entdeckung der postoperativ entstandenen Metastasen war in 4 Fällen mit Lungenmetastasen follikulärer Karzinome genauer angegeben: 3,5, 3,5, 0,2 und 0,8 Jahre ergeben einen Durchschnitt von 2 Jahren. Eine Patientin hatte nach 7 Jahren, eine weitere nach 0,3 Jahren multiple Knochenmetastasen entwickelt. Für die Metastasierung dieser 6 follikulären Karzinome ergibt sich somit eine durchschnittliche Latenz von 2,5 Jahren.

4 weitere Fälle mit papillären Karzinomen (0,2, 0,3, 0,8 und 0,3 Jahre Latenz) fielen durchschnittlich 0,4 Jahre nach der Operation mit Lymphknotenmetastasen auf. Über die anaplastischen bzw. medullären Tumor-Metastasen waren hinsichtlich Latenzzeit keine quantitativ verwertbaren Angaben zu erhalten.

In Tab. 35 sind die postoperativ ermittelten den präoperativ bekannten Metastasenherden gegenübergestellt. Es handelt sich ausnahmslos um jeweils verschiedene

	fol.	pap.	ana.	med.	zus.
Karzinome gesamt	53	57	36	9	155
Fälle mit verwertbaren Verlaufsdaten	38	44	23	4	109
davon entfallen wegen postoperativer Letalität (<4 Wochen)	2	-	7	-	9
davon Fälle mit postoperativ festgestellten Metastasen	12 (33% v.36)	10 (23% v.44)	8 (50% v.16)	-	30 (30% v.109)
davon Lunge	8	1	6	-	15
Knochen	3	2	-	-	5
Lymphknoten	-	9	1	-	10
andere	1 a)	1 b)	2 c)	-	4

Tab. 33: Postoperativ aufgetretene Metastasen in einem Kollektiv von 100 Patienten
a) Blase b) Leber c) 1 mal Gehirn und 1 mal unbekannt

fol. Ca (n = 2)	pap. Ca (n = 3)	ana. Ca (n = 1)
Blase + Lunge	reg.Nll + Lunge	reg.Nll + Lunge
Knochen + Lunge	reg.Nll + Lunge	
	reg.Nll + Knochen, Leber	

Tab. 34: 6 Fälle mit verschiedenartiger Metastasierung bei jeweils einem Patienten

	fol		pap		ana		med	
Lunge	2	8	2	1	6	6	-	-
Knochen	3	3	4	2	2	-	-	-
Lymphknoten	5	-	19	9	5	1	5	-
andere Organe	-	1 a)	1 b)	1 c)	1 d)	2 e)	-	-

a) Blase b) Thymus c) Leber d) Milz e) Gehirn + unbekannt

Tab. 35: Gegenüberstellung der präoperativ bekannten und der postoperativ aufgetretenen Metastasierung bei Schilddrüsenkarzinomen. (Linke Spalten jeweils präoperative, rechte Spalten postoperative Metastasen.)
Es handelt sich ausnahmslos um jeweils verschiedene Patienten.

Patienten, während innerhalb der Bereiche "prä- bzw. postoperativ" durchaus auch 2 und mehr Metastasierungstypen bei einem einzigen Patienten vorkommen können (Tab. 34).

3.5.6. Hämatogene Metastasierung papillärer Karzinome und deren follikulärer Differenzierungsgrad; Verhalten onkozytärer papillärer Karzinome

Tab. 35 a zeigt die Häufigkeit hämatogener Metastasierung bei 57 papillären Schilddrüsenkarzinomen in Abhängigkeit vom follikulären Differenzierungsgrad und onkozytärer Umwandlung. 33 % der Fälle (n = 3) mit hämatogener Metastasierung eines papillären Karzinoms waren ausschließlich papillär differenziert, während eine mehr oder weniger weit gehende follikuläre Differenzierung bei 6 von 9 Fällen (66 %) zu beobachten war. Von den onkozytären papillären Karzinomen war präoperativ und im Verlauf weder hämatogene noch lymphogene Metastasierung beschrieben.

		Knochen	Lunge	Leber	Thymus
ausschl. pap.Ca	(n=26)	2	1	(1)[a]	-
gering/teilw. foll.diff.pap.Ca	(n= 9)	1	-	-	-
überw.foll. diff.pap.Ca	(n=18)	3	1	-	1
(teilw.) onkoz. pap.Ca	(n= 4)	-	-	-	-

Tab. 35 a: Hämatogene Metastasierungbei 9 von 57 papillären Schilddrüsenkarzinomen in Abhängigkeit vom follikulären Differenzierungsgrad und onkozytärer Umwandlung

a) Diese Lebermetastase fand sich zugleich mit einer Knochenmetastase

3.6. Therapie

3.6.1. Operation bzw. Primärtherapie

Mit Ausnahme von 2 Fällen, in denen jeweils ein follikuläres Karzinom (im ersten Fall aus Altersgründen, im zweiten wegen fortgeschrittenem Tumorstadium) primär mit Radiojod behandelt worden war, war die Operation immer die Methode der ersten Wahl, wobei sich im Hinblick auf den Umfang der Operation prinzipiell die totale Thyreoidektomie oder die subtotale Strumaresektion mit all ihren denkbaren Varianten bis zur Hemithyreoidektomie mit unberührt belassener Gegenseite anboten (Tab. 36). Etwa drei Viertel (73,5 %) aller Patienten wurde in erster Sitzung oder per Nachresektion die ganze Schilddrüse herausgenommen, während sich der Operateur bei knapp einem Viertel (22,6 %) entschlossen hatte, nur eine subtotale beidseitige oder totale einseitige Thyreoidektomie durchzuführen.

Wie bereits im Abschnitt 3.2.4. angedeutet, existieren derzeit bezüglich der zeitlichen Abfolge der operativen Behandlung folgende Möglichkeiten (Tab. 37):

1. Bei 109 (70 %) der 155 Patienten wurde versucht, in einer einzigen Sitzung kurativ oder palliativ (18 Pat.) zu behandeln.
2. 40 Patienten (26 % v. 155 Fällen) mußten sich nach einer meist subtotalen Strumektomie einer Nachresektion unterziehen, da die histologische Aufarbeitung in der Regel unerwartete Malignität ergeben hatte.

Das Verhältnis der ein- oder zweiseitig vorgenommenen totalen Thyreoidektomie zur subtotalen Strumaresektion ist bei den follikulären und undifferenzierten Karzinomen auffällig zugunsten der Totaloperation verschoben, wogegen sich bei den papillären Tumoren die beiden Operationsverfahren beinahe die Waage halten (Tab. 36). Auch von den 13 Fällen mit nur halbseitiger Thyreoidektomie

	fol	pap	ana	med	zus
Karzinome gesamt	53 (100%)	57 (100%)	36 (100%)	9 (100%)	155 (100%)
Totale Thyreoidektomie (Solitäreingriffe und zweizeitige Eingriffe zusammen)	45 (85 %)	30 (53 %)	31 (86 %)	8 (89 %)	114 (73,5%)
davon Palliativ-Res. [1]	1	2	14	1	18
davon Neckdissection [2]	1	8	4	1	14
Subtotale Thyreoidektomie	6 (11 %)	24 (42 %)	5 (14 %)	-	35 (22,6%)
davon einseitige Thyr.ekt. [3]	2	9	2	-	13
Radiojodtherapie als Primärbehandlung	2 (3,8 %)	-	-	-	2
Unbekannt	-	3	-	1	4

1) incl. inoperable Fälle, 1 Notfall-Op und nicht mehr im Gesunden entfernbare Tumoren

2) funktional, radikal oder modifiziert

3) andere Seite belassen oder subtotal reseziert

Tab. 36: Primärtherapie bei 155 Struma-maligna-Patienten nach Tumortypen getrennt.

	fol	pap	ana	med	zus
Karzinome gesamt	53	57	36	9	155
davon:					
Solitäreingriffe	31	36	34	8	109
Subtotale Resektion + Reintervention	20	18	2	-	40
(Radiojodtherapie)	2	-	-	-	2
(Unbekannt)	-	3	-	1	4

Tab. 37: Die angewandten Operationsverfahren im Hinblick auf die zeitliche Abfolge der notwendigen Eingriffe in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

sind 9 allein im papillären Bereich zu finden. Daß von den 14 Operationen mit Neck-dissection über die Hälfte (8 Fälle) ebenfalls hier in Erscheinung treten, scheint in der Natur der papillären Karzinome zu liegen: Der Neigung dieser Krebsart, sich im regionale Lymphsystem breitzumachen, kann oft nur noch durch mehr oder minder radikale Entfernung entsprechender Lymphknotengruppen und der entbehrlichen Halsweichteile begegnet werden. Etwa jedem 10. Patienten (11,6 % von 155 Fällen) konnte nur noch durch eine Palliativresektion geholfen werden, wobei die Lokalbefunde bei 3 Patienten mit undifferenzierten Karzinomen ohnehin bereits einen inoperablen Zustand erreicht hatten. So hatten die undifferenzierten Tumoren mit 78 % (von 18 Fällen) auch mit Abstand den größten Anteil an palliativ resezierten Karzinomen (Tab.36).

3.6.2. Postoperative Therapie

Über eine postoperative Therapie war in 145 von 155 Krankengeschichten und Erhebungsbögen zu erfahren, aus welchen Komponenten sich die postoperative Behandlung zusammensetzte, bzw. ob überhaupt eine Weiterbehandlung eingeleitet worden war. In Tab. 38 sind die im Einzelnen angewandten therapeutischen Möglichkeiten den histologischen Tumortypen zugeordnet. Bei 10 Patienten mit anaplastischem Karzinom fand offensichtlich keine Weiterbehandlung mehr statt: Alle 10 Patienten hatten das Tumorstadium pT4 erreicht und waren im Wesentlichen nur noch palliativ operiert worden; ein Patient war mit Lungenmetastasen übersät und zwei sind unmittelbar postoperativ verstorben.

a) Hormonsubstitution

Um die zum Teil oder vollständig ausgefallene Schilddrüsenhormonproduktion zu ersetzen bzw. um die endogene TSH-Produktion zu supprimieren, erhielten 16 Patienten

	fol	pap	ana	med	zus
Karzinome mit bekannter postoperativer Therapie	52	51	35	7	145
keine Therapie	-	-	10	-	10
nur Hormonsubstitution	8	7	1	-	16
nur ext. Bestrahlung (+ Hormonsubstitution)	4	6 a)b)	19 a)b) (54% v.35)	6 b)	35
nur Radiojod-Therapie (+ Hormonsubstitution)	29	16	2	-	47(34,8%v.145)
Radiojod-Therapie + ext. Bestrahlung (+ Hormonsubstitution)	10	22	3	1	36(26,7%v.145)
Zytostat.Th. + Hormon substitution	1	-	-	-	1

a) davon jeweils eine Röntgen-Lokalbestrahlung

b) davon jeweils ein zusätzlich zytostatisch behandelter Fall

c) davon eine zusätzliche Behandlung mit Iscador^{R}

Tab. 38: Übersicht der angewandten Kombinationsmöglichkeiten postoperativer Therapie bei 145 Schilddrüsenmalignomen in Abhängigkeit der Histologie

(11,8 % der verbleibenden 135 Fälle mit postoperativer Weiterbehandlung) ausschließlich Schilddrüsenhormon als Sekundärtherapie. Wenn auch bei insgesamt nur 63 Patienten eine Hormonsubstitution (auch in Kombination mit anderen Verfahren) ausdrückliche Erwähnung fand, so wird doch davon ausgegangen, daß - insbesondere bei total thyreoidektomierten Patienten - der Ersatz von Schilddrüsenhormon als selbstverständlich vorauszusetzen ist, und somit der Anteil der substituierten Patienten wesentlich höher liegen dürfte. Wie Tab. 38 zeigt, finden sich die Fälle mit Hormonsubstitution als alleiniger postoperativer Therapie fast ausnahmslos im Bereich der differenzierten Karzinome. Nur eine Patientin mit anaplastischem Karzinom erhielt eine ausschließliche Substitutionsbehandlung: sie hatte alles andere abgelehnt. 13 der 16 Patienten mit alleiniger Substitutionstherapie hatten ihr Karzinom im Stadium pT1 (3 mal, davon 2 Mikro-Ca) oder pT2 (10 mal), nur 3 Patienten befanden sich bereits im fortgeschrittenen Zustand (pT3 und pT4).

b) Bestrahlung

Zur Strahlentherapie von Schilddrüsenmalignomen kommen einerseits die externe Applikation konventioneller Röntgenstrahlen bzw. energiereicher Strahlen unter Hochvolttherapie, andererseits die interne Bestrahlung durch Radiojod (^{131}J) in Frage. Die Strahlensensibilität der undifferenzierten Tumorformen ist relativ hoch, entsprechend finden sich in Tab. 38 über die Hälfte (54,3 %) unserer Fälle mit ausschließlicher externer Bestrahlung bei den anaplastischen Karzinomen. Innerhalb der undifferenzierten Tumoren ist, nach Abzug der Fälle ohne weitere Therapie und unter Einschluß der Patienten mit zusätzlich versuchter Radiojodtherapie, der Prozentsatz der extern bestrahlten Patienten mit 88 % besonders hoch. Da medulläre Karzinome grundsätzlich kein Jod speichern und somit eine Radiojodtherapie prinzipiell nicht in Frage kommt, ist hier der Anteil (6 von 7 Patienten) mit alleiniger

äußerer Strahlentherapie sehr groß.
Im Gegensatz zum breiten Indikationsfeld für die operative bzw. die externe Bestrahlungstherapie ist die alleinige Anwendung von Radiojod zur Behandlung von Schilddrüsenmalignomen enger begrenzt: In Frage kommen allgemein inoperable Patienten mit differenzierten, jodspeichernden Karzinomen und Fälle, in denen nach möglichst vollständiger chirurgischer Entfernung der Schilddrüse noch jodspeicherndes Schilddrüsen- und Tumorgewebe, aber auch jodspeichernde Metastasen nachgewiesen werden. 34,8 % unserer Patienten mit (bekannter) Weiterbehandlung wurden ausschließlich mit Radiojod (und Hormonsubstitution) behandelt, 26,7 % dieses Kollektivs erhielten zusätzlich eine externe Bestrahlung. Insgesamt wurde somit bei etwa 6 von 10 unserer Patienten (61,5 % von 135 Fällen) angestrebt, jodspeicherndes Schilddrüsen-, Tumor- und/oder Metastasengewebe zu zerstören. Nur 2 Fälle mit follikulärem Karzinom waren vorher nicht operiert worden. Jeweils drei Viertel der follikulären (75,0 %) bzw. papillären (74,5 %) Karzinome wurden postoperativ intern mit Radiojod bestrahlt, während dies bei den undifferenzierten Tumoren nur in 14 %, bei den medullären Karzinomen in einem einzigen Fall versucht worden war.

c) Zytostatische Therapie

Zytostatika (Endoxan^{R}, Adriblastin^{R}) bekamen 3 Patienten mit follikulärem, anaplastischem bzw. medullärem Karzinom, jeweils im Stadium pT4, in Kombination mit externer Bestrahlung (anapl. und med. Ca) bzw. alleiniger Hormonsubstitution (foll. Ca). Eine Patientin mit papillärem Karzinom im Stadium pT2 wurde zusätzlich zur äußerlichen Bestrahlung und Hormonsubstitution mit Iscador^{R} behandelt.

3.7. Verlauf

3.7.1. Beobachtungszeitraum

Zweieinhalb Jahre nach dem zu untersuchenden Zeitraum von 1976 - 80 war die Erhebung der Verlaufsdaten abgeschlossen. Als Extrema der Beobachtungszeiträume ergeben sich somit theoretisch 7,5 Jahre als längster und 2,5 Jahre als kürzester Wert.

3.7.2. Postoperativ aufgetretene Rezidive

Aus 155 Einzelerhebungen ließen sich bezüglich postoperativ aufgetretener Rezidive 117 verwertbare Verlaufsdaten gewinnen. Wegen unmittelbarer (innerhalb 4 Wochen) postoperativer Letalität (s. Abschnitt 3.7.3.) waren 2 Patienten mit follikulärem und 7 Patienten mit anaplastischem Karzinom der weiteren Verlaufsbeobachtung entzogen (Tab. 39). Von den verbleibenden 40 Patienten mit follikulärem Karzinom entwickelten 11 (27,5 %) ein Lokalrezidiv, dessen Latenzzeit in 3 Fällen genauer beschrieben war: 4,5, 0,3 und 2,3 Jahre, im Durchschnitt etwa 2,5 Jahre. Ein Drittel (33,3 %) der 21 beobachteten Fälle mit undifferenziertem Karzinom zeigte nach sehr viel kürzerer Zeit (durchschnittlich 0,3 Jahre) ein Lokalrezidiv: in 3 Fällen bekannter Latenz nach 0,2, 0,3 und 0,5 Jahren. Einer der 4 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom hatte ebenfalls ein Lokalrezidiv. Hervorzuheben ist, daß von den 43 Patienten mit papillärem Karzinom und bekanntem Verlauf offensichtlich kein einziger innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Lokalrezidiv entwickelt hatte.

Nur 2 Angaben über die genauere Lokalisation der Rezidive liegen vor, die in beiden Fällen ein follikuläres Karzinom betreffen:

	foll	pap	ana	med	zus
Karzinome gesamt	53	57	36	9	155
Fälle mit bekannten Verlaufsdaten bezügl. postoperativer Rezidive	42	43	28	4	117
Davon entfallen wegen postoperativer Letalität (4 Wochen)	2	-	7	-	9
Rezidive (ohne reg. Lymphknoten)	11 (27,5%v.40)	-	7 (33,3%v.21)	1	19

Tab. 39: Postoperativ entwickelte Rezidive aus einem Kollektiv von 117 Patienten

1. Ein ursprünglich rechts entstandenes und durch totale Thyreoidektomie entferntes Karzinom des Stadiums pT2N1Mx entwickelte ein retrotracheales Rezidiv.

2. ein ursprünglich beidseits im Stadium pT4NxMx gefundenes und operiertes Karzinom rezidivierte rechtsseitig.

3.7.3. Zum Tode führende Krankheit bzw. Todesursache

Von 155 Patienten sind 48 (31 %) innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 2,5 Jahren verstorben. In 33 Fällen ist die zum Tode führende Krankheit bzw. die Todesursache bekannt geworden: Nur 2 Patienten sind offenbar nicht an den unmittelbaren Folgen ihres Schilddrüsenkarzinoms verstorben; eine Frau starb 3 Jahre nach der Operation ihres anaplastischen Karzinoms (Stadium pT2NxMx) an einem apoplektischen Insult bei Zerebralsklerose. Die andere Patientin fand einen unnatürlichen Tod. Tab. 40 faßt die einzelnen Todesursachen histologieorientiert zusammen: Herz-Kreislaufversagen allein oder in Verbindung mit Tumorkachexie waren mit Abstand die am häufigsten angegebenen Todesursachen. In weit geringerem Ausmaß, aber in etwa jeweils gleicher Größenordnung, fanden sich die Tumoranämie (3 mal). Extremvarianten der Metastasierung (5 mal), die Pleuritis carcinomatosa mit z.T. erheblichen Pleuraergüssen (5 mal), sowie 3 Fälle mit Lungenödem und 2 tödliche Blutungen.
Für sich alleine nicht zum Tode führende Krankheiten waren jeweils untereinander kombiniert, so daß letzten Endes meist Herz-Kreislaufversagen den Ausschlag gegeben hat.

Von den Patienten mit medullärem Karzinom ist während des Beobachtungszeitraumes keiner verstorben. Bei der ohnehin großen Zahl der an undifferenzierten Tumoren Verstorbenen macht sich ein relativ hoher Anteil an

	foll	pap	ana	med	zus.
Karzinome gesamt	53	57	36	9	155
Zahl der Todesfälle	13 (24,5% v.53)	5 (8,7% v.57)	30 (83 % v.36)	-	48 (31% v.155)
Davon bekannte Todesursache	9	4	20	-	33
Dabei vorgekommen:					
- Herzkreislaufversagen	5 (55% v.9)	3 (75% v.4)	14 (70% v.20)	-	22 (67% v.33)
- Tumorkachexie	7	2	6	-	15
- Metastasen	2	2	1	-	5
- Pleuritis carcin.	-	1	4	-	5
- Lungenödem	-	-	3	-	3
- Tumoranämie	2	-	1	-	3
- Blutung	-	-	2	-	2
Anderweitige Todesursachen					
- Apoplex	-	-	1	-	1
- Unnatürlicher Tod	-	1	-	-	1

Tab. 40: Zum Tode führende Krankheiten bzw. Todesursachen bei 33 Patienten mit Struma maligna nach Histologie orientiert.

Patienten mit Herz-Kreislaufversagen bemerkbar, was nicht zuletzt auch in dem deutlich erhöhten durchschnittlichen Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation begründet sein kann.

3.7.4. Zum Zeitpunkt des Todes bekannte Rezidive und/oder Metastasen

Von 28 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten war zum Todeszeitpunkt ein Rezidiv oder eine Metastasierung bekannt, 3 Patienten hatten jeweils ein Rezidiv und Metastasen entwickelt. Patienten mit medullärem Karzinom sind im Beobachtungszeitraum nicht verstorben. Tab. 41 zeigt die Aufteilung der zum Todeszeitpunkt bekannten Rezidive und Metastasen, wobei nicht unterschieden wurde, ob die Metastasen bereits prä- oder erst postoperativ festgestellt worden waren.

Rezidive und Metastasen zusammen ergeben für alle 3 Karzinomtypen einen annähernd gleichen Anteil der Fälle mit zum Todeszeitpunkt bekannten Rezidiven und/oder Metastasen an insgesamt Verstorbenen: Unter den follikulären Karzinomen war bei 69 % der 13 am Tumor verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt des Todes ein Rezidiv und/oder eine Metastasierung bekannt, unter den papillären bei 60 % und unter den undifferenzierten Karzinomen bei 63 % der Verstorbenen.

3.7.5. Obduktion

Soweit dies aus den Verlaufsuntersuchungen zu entnehmen ist, wurde offenbar nur ein einziger Patient obduziert: Ein 5-jähriger Bub mit papillärem Schilddrüsenkarzinom des Stadiums pT4NxMx war ein Vierteljahr postoperativ im akuten Herz-Kreislaufversagen gestorben. Die pathologisch-anatomische Diagnose beschrieb folgende Teilbe-

	foll.		pap		ana		med	zus.
Zahl der Todesfälle insgesamt	13		5		30		-	48
Rezidive	4	69% v.13	-	60% v.5	4	63% v.30	-	8
Metastasen	5		3		15		-	23
Davon Rez. + Met.	1		-		2		-	3

Tab. 41: Zum Todeszeitpunkt bekannte Metastasen und/oder Rezidive bei 31 an Struma maligna verstorbenen Patienten

funde: Multiple Lungenmetastasen mit Pleuracarcinose, Pleurafibrose, Lungenfibrose, Bronchopneumonie und Myokardfibrose, Schockreaktion der Nieren und Tumorkachexie. Als Todesursache hatte der Pathologe das akute Herz-Kreislaufversagen als Folge eines Cor pulmonale bei Lungenfibrose angegeben, wobei letztere sowie die übrige diffuse Organfibrosierung als Bestrahlungsfolge interpretiert worden waren.

3.8. Kasuistik

3.8.1. Gesonderte Verlaufsbeobachtung und Fallbeschreibung

Die zum Operationszeitpunkt 43-jährige Patientin E.S. wußte von ihrem Kropf seit Kindheit und kam wegen eines seit 10 Jahren zunehmenden Druckgefühls im Hals zum Arzt. Die überfaustgroße Struma mit Schwerpunkt links wurde ohne weitere präoperative Diagnostik am 2.4.76 mit Strumateilresektion bis auf ein daumengroßes Stück rechts und einen etwas kleineren Rest links entfernt. Der Lokalbefund wurde als solider Tumor links mit beginnender Kapselinfiltration beschrieben. Es wurde kein Schnellschnitt durchgeführt. Die postoperative Therapie beschränkte sich auf eine halbe Tablette Novothyral^{R}/die. Der pathologisch-anatomische Befund ergab ein mäßig differenziertes follikuläres Karzinom des Stadiums pT2NxMx. Eine gesonderte Verlaufsuntersuchung dieses Falls erbrachte folgende Ergebnisse: Nachdem die Patientin etwa 7 Jahre offenbar beschwerdefrei gelebt hatte, klagte sie im März 1983 über Sehstörungen, die nach eingehenderen Untersuchungen in einer Keilbeinmetastase eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms ihre Erklärung fanden. Außerdem wurde im Ganzkörper-Scan eine Sternum-Metastase festgestellt. Die sofort angeschlossene totale Thyreoidekomie

wurde durch eine Radiojod-Therapie und externe Bestrahlung ergänzt. Das zuletzt durchgeführte Ganzkörper-Szintigramm ergab keinen Hinweis auf radiojodspeichernde Reste von Schilddrüsengewebe bzw. Metastasen. Die Patientin ist seither beschwerdefrei.

3.8.2. Tumoröse Zweiterkrankungen

Bei folgenden 5 Patienten (3 % von 165 Malignomen der Schilddrüse) war in der Krankengeschichte eine tumoröse Zweiterkrankung erwähnt (Tab. 42). Von den 9 medullären Karzinomen waren 2 mit einer endokronen Zweiterkrankung assoziiert: dies könnte Ausdruck der besonderen Beziehung des C-Zell-Systems zum Endokrinium sein. Die Verbindung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms mit einem Phäochromozytom ist in der Pathologie unter dem Eigennahmen "Sipple-Syndrom" bekannt.

Pat.	Alter	Geschlecht	Histologie	Tumoröse Zweiterkrankung
F.N.	70 J.	m	foll. Ca	Ca der Samenblase
R.K.	48 J.	w	pap. Ca	Mal. Melanom
P.H.	66 J.	m	ana. Ca	Colon-Ca
B.G.	10 J.	w	med. Ca	multiple endokr.Adenomatose
I.K.	32 J.	w	med. Ca	Phäochromozytom

Tab. 42: Tumoröse Zweiterkrankungen bei 5 Patienten mit primärem Schilddrüsenkarzinom

4. Diskussion

Allgemeines

Bayern gehört aufgrund seiner geologischen Eigenschaften zu den sogenannten Jodmangelendemiegebieten (s.a. Tab.44): Der zu geringe Jodgehalt in Trinkwasser und Nahrungsmitteln bewirkt eine kompensatorische Vermehrung des Schilddrüsengewebes, die sog. Jodmangelstruma.

Auch bei Schilddrüsenpatienten in Endemiegebieten werden Karzinome der Schilddrüse beobachtet: Wenn auch im Vergleich zu Nichtendemiegebieten kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens zu bestehen scheint (s.u.), so zeigen sich allerdings erhebliche Differenzen bei der Verteilung der histologischen Tumortypen: Vorherrschendes Wachstum aggressiver Tumorformen (in großenteils multinodösen Knotenkröpfen) und fortgeschrittene Tumorstadien mit entsprechend schlechter Prognose kennzeichnen das Bild des Schilddrüsenkarzinoms im Strumaendemiegebiet.

Obwohl die Endemiegebiete der BRD weltweit zu den wenigen Regionen ohne generell eingeführte Jodsalzprophylaxe zählen, zeichnet sich dennoch die Tendenz einer Annäherung an die Verhältnisse in Nichtendemiegebieten bzw. Regionen mit inzwischen z.T. jahrzehntelanger Jodsalzprophylaxe ab.

Epidemiologie

Aus den Musterungsuntersuchungen von 4,5 Millionen Rekruten haben HORSTER et al. 1975 die Strumahäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland ermittelt: Von Schleswig-Holstein und Hamburg (mit 4 % nach WHO-Definition somit das einzige Nichtendemiegebiet Deutschlands) nimmt die Inzidenz kontinuierlich von Norden nach Süden zu und erreicht in Bayern 32 %.

Grundsätzlich ist dabei jedoch zu berücksichtigen, daß die blande Struma bei erwachsenen Frauen noch 3 - 4 mal

häufiger vorkommt als bei Männern (SCRIBA u. PICKARDT, 1980).

Etwa 2 von 100 (1,9 %) Eingangsfällen der Jahre 1976 bis 1980 im Pathologischen Institut der Universität München betrafen eine Schilddrüsenoperation; 4,6 % dieser Strumen enthielten ein Malignom, das sind knapp 0,09 % aller Eingangsfälle. Tab. 43 zeigt vergleichbare Häufigkeitsangaben aus den Pathologischen Instituten dreier Endemiegebiete: Der Erfolg der Jodsalzprophylaxe im Baseler Einzugsbereich macht sich ganz offensichtlich sowohl bezüglich des vorangehenden Zeitabschnitts als auch der etwa gleichzeitigen Untersuchung im benachbarten bayerischen Endemiegebiet in einer deutlichen Abnahme des Strumenanteils aller Einsendungen bemerkbar.

Die Malignitätsraten in Knotenkröpfen unterscheiden sich in den verschiedenen Statistiken oft erheblich, je nach Untersuchung eines nichtselektionierten, pathologischen, zum Teil auch autoptischen Krankenguts (mit entsprechend geringerem Karzinomanteil) oder eines ausgewählten, bereits mit Verdacht auf Malignität operierten, chirurgischen Krankenguts mit Malignitätsraten bis zu 33 % (Lit. b. LANGER, 1980). Auch KEMINGER (1972) teilte mit, daß sich zur Feststellung der Malignomfrequenz eines Gebietes keine chirurgischen Zahlenangaben eignen, da Spezialisierung und Selektion das Krankengut einer Klinik zu sehr beeinflussen.

Nach wie vor offen geblieben scheint die Frage, ob Malignome der Schilddrüse unmittelbar aus einem primär normalen oder adenomatös veränderten Parenchym hervorgehen (KEMINGER, 1972), womit zugleich das Problem der Ätiologie bereits angeschnitten ist (vgl. Abschnitt der Disk.: "Ätiologie und Anamnese"): Vier Fünftel aller Schilddrüsen-Operationspräparate der Jahre 1976 - 80 im Pathologischen Institut der Universität München enthielten knotige Kolloidstrumen, die zum Teil mit Adenomen

	Strumenanteil der Einsendungen	Karzinomanteil der Einsendungen	Karzinomanteil der Strumen
Eigene Untersuchung			
Bayern, 1976 - 1980	1,9 %	0,087 %	4,6 %
HEITZ et al., 1981			
Schweiz, 1944 - 1981	2,1 %	0,115 %	5,3 %
1974 - 1981	1,2 %	0,125 %	10,4 %
LANGER, 1980			
Sardinien	-	-	13,1 %

Tab. 43: Haufigkeitsvergleich des Strumen- und Karzinomanteils der Einsendungen an den Pathologischen Instituten dreier Endemiegebiete

oder nodösen Hyperplasien vergesellschaftet waren. Umgekehrt waren gut 4/5 der gefundenen Karzinome mit einer gutartigen Kolloidstruma assoziiert. Außerdem war mehr als 1/5 (22 %, 34/155) der Patienten im Mittel etwa 1,5 Jahre vor der Struma-maligna-Operation ein- oder mehrmals wegen eines benignen Knotenkropfs voroperiert worden (HEINZE u. SCRIBA, 1976: 25 %). Der im Verhältnis zum Gesamtkollektiv (foll. Ca.: 32 % von 165) fast doppelt so hohe Anteil follikulärer Karzinome der Voroperierten (62 % von 29 Pat. mit vorhergeh. Rezidiv-Struma-Op. gegenüber 28 % papillären und nur 10 % anaplastischen Karzinomen) legt auch einen Zusammenhang zwischen chronisch erhöhter TSH-Stimulation und Formalpathogenese der Karzinomentwicklung nahe. Hierzu passen auch alle bisherigen Beobachtungen, daß in Jodmangelendemiegebieten die follikulären, und in Gegenden hoher Jodaufnahme die papillären Tumorformen überwiegen (STEINER et al., 1981; CADY, 1981; CLARK, 1981; BUBENHOFER u. HEDINGER, 1977; LÖHRS et al., 1980; FRANSSILA, 1981). WILLIAMS et al. (1977) gehen davon aus, daß chronisch-thyreotrope Stimulation nicht nur eine permissive Rolle bei der Entstehung papillärer Karzinome spielt, sondern kausalpathogenetisch für die Entwicklung von follikulären Karzinomen in Strumaendemiegebieten verantwortlich ist.

Im Rahmen der Diskussion um die Bedeutung der TSH-Stimulation wird gerade in neuerer Zeit zunehmend auch über eine mögliche oder bereits erfolgte Transformation vorwiegend follikulär, seltener papillär differenzierter zu entdifferenzierten Karzinomen berichtet (WOOLNER et al., 1969; KRISCH et al., 1980; HARADA et al., 1981; HEITZ et al., 1976; WILLIAMS et al., 1977; ITO et al., 1980; HOFSTÄDTER, 1980; SELZER et al., 1977; DURIE et al., 1981). Der Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren entsprechend muß sich diese Beobachtung hauptsächlich für die Strumaendemiegebiete ungünstig auswirken: In 25 % der anaplastischen Karzinome der vorliegenden

Untersuchung konnten Hinweise für einen Ursprung des Tumors in follikulär differenzierten Neoplasien gefunden werden (s.a. Abschnitt 3.2.B) 8.). ALDINGER und Mitarbeiter (1978) konnten in fast 90 % von 84 Fällen mit anaplastischem Karzinom noch differenzierte Strukturen nachweisen.

Die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Morbidität und Mortalität des Schilddrüsenkarzinoms und seinem Vorkommen in Regionen mit endemischer Jodmangelstruma bzw. in Nichtendemiegebieten steht somit im Brennpunkt früherer und gegenwärtiger Diskussion. Viele, zum Teil große epidemiologische Studien konnten zeigen, daß die Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome in der Bevölkerung jodarmer Gegenden nicht höher ist (RICCABONA, 1980; HOFSTÄDTER et al., 1980; BÖRNER et al., 1978; WADE, 1975), aber auch nach Einführung der Jodsalzprophylaxe nicht sinkt (RICCABONA et al., 1981; BÖCKER u. DRALLE, 1981; HEITZ, 1981; LADURNER u. ZECHMANN, 1982). Ein dennoch zu vermerkendes Ansteigen der Zahl operierter Schilddrüsenmalignome in Endemiegebieten scheint eher Ausdruck eines Selektionsartefaktes zu sein als tatsächliche Vermehrung der Malignome: Größere Operationsbereitschaft der Patienten, verbesserte präoperative Diagnostik erweiterte Indikationsstellung, genauere Aufarbeitung durch den Pathologen und klare Definition des histologischen Tumorbegriffes, der benigne Tumoren früherer Statistiken nunmehr unter die hochdifferenzierten Karzinome einordnen läßt (LADURNER u. ZECHMANN, 1982), führen zu einer Zunahme der Schilddrüsenkarzinome im Operationsgut. Allerdings erweisen sich viele Materialien für allgemeine Inzidenzvergleiche als ungeeignet oder nur eingeschränkt verwertbar: Nicht alle Karzinome werden operiert oder biopsiert. Hinzukommen die Abhängigkeit des Materials von der Operationsfreudigkeit der Chirurgen sowie quantitativ nicht exakt bestimmbare Einzugsgebiete der Pathologischen Institute. Zuverlässigere

Angaben vermittelnde Krebskrankenregister existieren in der Schweiz z.B. erst seit einigen Jahren (BUBENHOFER u. HEDINGER, 1977), in Deutschland nur in einzelnen Gebieten und seit relativ kurzer Zeit.

Wenn auch die Zahlen der Morbidität international um den Faktor 10 zwischen höchster und niedrigster Inzidenz variieren (WATERHOUSE et al., 1976), so fand sich bisher keine Erklärung, warum beispielsweise in Island, als endemiefreie Insel (mit 6,1 Schilddrüsen-Ca auf 100 000 Frauen), im Vergleich zu Finnland, als partiellem Endemiegebiet, sogar eine fünffach höhere Karzinominzidenz besteht (FRANSSILA et al., 1981). Zusammen mit Hawaii (kropffreie Region, 9 von 100 000 Frauen), und Israel (Endemiegebiet, 4,6 von 100 000 Frauen) gehört Island somit zu den Ländern mit den weltweit höchsten Inzidenzraten. WILLIAMS et al. (1977) weisen jedoch am Beispiel der Häufigkeit undifferenzierter Karzinome im Nordosten Schottlands und in Island auf die Notwendigkeit hin, beim Vergleich dieser Art von Untersuchungen die Unterschiede und Änderungen der Altersstruktur einer Bevölkerung mehr zu berücksichtigen: Während in Schottland das fast ausschließlich jenseits des 50. Lebensjahres vorkommende anaplastische Karzinom mit zunehmendem Anteil der älteren Bevölkerung und abnehmender Zuwachsrate an Bedeutung gewinnt, verliert es diese mehr und mehr in der rasch wachsenden und durchschnittlich wesentlich jüngeren Population Islands. Festzuhalten bleibt, daß insgesamt keine Korrelation zwischen Strumahäufigkeit und Schilddrüsenkarzinominzidenz besteht (LÖHRS, 1980).

Noch größer als die regionalen Unterschiede der Morbidität erweisen sich die der Mortalität (CORREA et al., 1969; HARADA et al., 1981; PRESTON-MARTIN und MENCK, 1979). Wie in der vorliegenden Untersuchung gezeigt wird, starben in den Jahren 1976 - 80 in Bayern im Mittel 19,6 von 1 Million Menschen am Schilddrüsenkarzinom, in der gesamten Bundesrepublik jedoch

nur durchschnittlich 14,2 von 1 Million. Diese Differenz läßt sich auch bei Analyse des Verhältnisses aller erfaßten Schilddrüsenkarzinome zu allen anderen bösartigen Neubildungen finden. Obwohl einzelne Autoren ein leichtes Ansteigen der Mortalität verzeichnen (HARADA et al., 1981: 4 von 1 Million, 1963 und 6 von 1 Million, 1978) bewegen sich die Mortalitätsraten der meisten geographischen Regionen in weitgehend gleichen Größenordnungen (weniger als 10 von 1 Million Menschen am Schilddrüsenkarzinom gestorben) und zeigen in den letzten Jahren einschließlich der Endemiegebiet eine eher abnehmende Tendenz (DE VESA und SILVERMAN, 1978; HAKAMA, 1969; KRISCH et al., 1980). Als Erklärung für die Abnahme der Sterblichkeit bieten sich zum Teil die gleichen oben erwähnten Kriterien für die scheinbare Zunahme der Morbidität (LADURNER u. ZECHMANN, 1982), wozu zu bemerken ist, daß in Endemiegebieten ohne Jodsalzprophylaxe gerade im Hinblick auf jene Kriterien Schwierigkeiten auftreten: Abgesehen von Unterschieden im histologischen Spektrum (mit der entsprechend schlechteren Prognose des für Endemiegebiete fast typischen Karzinomverteilungsmusters) sind die Patienten bei langjähriger Gewöhnung an ihren Kropf weniger operationsbereit, die prä- und intraoperative Diagnostik ist erschwert (Schnellschnitt in multinodösen, regressiv veränderten Knotenstrumen!), die Tumoren erreichen prognostisch ungünstige, wenn nicht infauste Tumorstadien und die Entdifferenzierung follikulärer und papillärer Karzinome im Lauf der Zeit wird begünstigt. Möglicherweise sind dies auch wichtige Gründe für die im nationalen und internationalen Vergleich doch recht hoch gelegene Mortalität des Schilddrüsenkarzinoms in Bayern.

Histologie

Mit der Einführung der WHO-Einteilung (HEDINGER und SOBIN, 1974) war trotz weiter bestehender Schwierigkeiten beim Vergleich internationaler, größtenteils nicht systematisch registrierter Morbiditäts- und Mortalitätsdaten eine sowohl für Struma-Endemiegebiete als auch für ausreichend mit Jod versorgte Regionen geltende Arbeits- und Verständigungsgrundlage geschaffen. Dementsprechend wurden die 155 primären Schilddrüsenkarzinome der vorliegenden Untersuchung revidiert und die ursprüngliche der revidierten Diagnose gegenübergestellt. 6 % (9 von 155 F.) der Diagnosen lauteten nunmehr grundsätzlich anders als die ursprüngliche (vgl. Abschn. 3.2.B) 2., Tab. 7): Schwierigkeiten bereitet offenbar immer wieder die Abgrenzung der differenzierten Tumorformen untereinander, und zwar mit zunehmender Entdifferenzierung, aber auch bei den hochdifferenzierten Fällen. Die Dignitätseinstufung hochdifferenzierter Neoplasien gehört mit zu den schwierigsten Problemen morphologischer Schilddrüsendiagnostig: Abgesehen von Metastasen kann der histologische Beweis für Malignität bei hochdifferenzierten follikulären Karzinomen nur anhand von Gefäß- und Kapseleinbrüchen erbracht werden (PEDIO et al., 1977).

Bei der Revision ergaben sich für die 3 wichtigsten histologischen Typen, die Tumoren des Follikelepithels, folgende Häufigkeiten (vgl. Abschn. 3.2. B) 1., Tab. 6): Papilläres Karzinom 34,5 %, follikuläres 32,0 % und anaplastisches Karzinom 22,0 % (von allen 165 Malignomen der Schilddrüse, einschließlich 5,5 % medullärer Karzinome und 6 % Metastasierungen). In den Jahren von 1960 bis 1975 betrug der Anteil follikulärer Karzinome im bayerischen Strumaendemiegebiet noch 45 %, während die papillären Formen mit nur 24 % beteiligt waren (LÖHRS et al., 1980). Damit ist das papilläre Karzinom im Vergleich zu vorhergehenden Zeitabschnitten anteilmäßig

an die Spitze gerückt und das Verteilungsmuster der histologischen Tumorformen nähert sich dem der Nichtendemiegebiete bzw. den Regionen mit jahrzehntelanger Jodsalzprophylaxe (Tab. 44, Abb. 21): Kennzeichnend für Strumaendemiegebiete scheint das häufige Vorkommen der follikulären und prognostisch äußerst ungünstig verlaufenden anaplastischen Karzinome, während in Nichtendemiegebieten und Regionen mit ausreichender Jodsubstitution viel eher die relativ benigneren papillären Formen angetroffen werden. Untersuchungen, die zeitlich weit zurückgreifen und deren Einzugsbereiche Endemie- sowie Nichtendemiegebiete gleichzeitig erfassen (Baseler Untersuchungsgut HEITZ et al., 1976; EGLI, 1978), sowie nicht einheitlich und zuverlässig substituierte Regionen betreffen (Skandinavien, FRANSSILA et al., 1981) zeigen ein entsprechend ungünstigeres Spektrum der histologischen Typen. Als Erklärung für den Gestaltswandel im Münchner Material von 1976 - 80 bietet sich zunächst eine denkbare Eigeninitiative der Bevölkerung zum Gebrauch jodierten Speisesalzes und, was die Häufigkeit undifferenzierter Karzinome, das Auftreten papillärer Formationen in follikulären Neoplasien und das Vorkommen der Mikrokarzinome (s.u.) betrifft, eine frühzeitigere und gründlichere Diagnostik bei insgesamt wachsendem Gesundheitsbewußtsein (BUBENHOFER u. HEDINGER, 1977; LÖHRS et al., 1980; HEITZ et al., 1976; VERBY et al., 1969; DREXLER et al., 1977).

Während das Geschlechtsverhältnis in dieser Untersuchungsreihe im Zeitraum von 1976 - 80 bei benignen Strumen 4,3 Frauen zu einem Mann beträgt, verschiebt es sich bei den Malignomen mit 2,8 : 1 zu ungunsten der Männer, wobei sich die einzelnen Tumortypen unterschiedlich verhalten: Bei den follikulären Karzinomen entspricht das Geschlechtsverhältnis genau dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs (2,78 : 1). von den papillären Karzinomen sind mit

		foll.	papil.	anapl.
Endemiegebiete ohne generelle Jodsalzprophylaxe	MÜNCHEN 1976-80 Eigene Untersuchung	32	35	22
	MÜNCHEN 1960-75 Löhrs et al. 1980	45	24	26
	ZÜRICH 1925-41 Bubenh.u.Hedinger 1977	42	8	37
	CALI/Kolumbien 1953-67 Cuello et al. 1968	37	33	25
z.T. noch Endemiegebiete (gewesen); m.regional z.T.noch fehlender Jods.-prophylaxe	BASEL 30 Jahre Heitz et al. 1976	39	25	26
	BASEL 1974-78 Egli 1982	46	36	10
	SKANDINAVIEN 14 Jahre Franssila et al. Finnland	25	39	26
	Schweden	20	46	26
	Norwegen	15	65	15
	Island	9	67	12
Nicht-Endemiegebiete	HAMBURG 1962-75 Böcker u.Dralle 1976	25	40	25
	KAPSTADT 1952-75 Selzer et al. 1977	31	26[4]	27 10
	LOS ANGELES 1972-76 Preston-Martin u.Menck 1979	17	70[2]	11
	PHILADELPHIA 1969-78 Frauenhoffer et al.1979	18	72	6
	JAPAN 1948-70 Ito et al. 1980	16	71	4
	JAPAN 1967-71 Harada et al. 1981	15	76	5
	SCHOTTLAND nordöstl. 1945 - 64 Williams et al. 1977	9	54	19
urspr.Endemiegebiete m.seit längerer Zeit eingeführter Jodsalzprophylaxe	ZÜRICH 1962-73 Neracher u.Hedinger 1975	30	4[4] 33	24
	CONNECTICUT 1950-62 Cuello et al. 1968	16	56	21
	CLEVELAND 30 Jahre Woolner et al. 1968	18	62	14
	ROCHESTER 1956-60 Woolner et al. 1969	17	66	10
	INNSBRUCK 1952-75 Hofstädter u. Unterkircher 1980	41	33	26

[4]) "mixed", d.h. pap.-foll.diff.Ca
[2]) einschl. "mixed" Ca

Tab. 44: Verteilung der 3 wichtigsten histol. Tumortypen in Strumaendemiegebieten, kropffreien Regionen und Ländern mit seit längerer Zeit eingeführter Jodsalzprophylaxe

3,75 : 1 mehr Frauen und von den undifferenzierten mit 1,77 : 1 relativ mehr Männer betroffen.

Die geschlechtsbezogene Verteilung maligner Schilddrüsentumoren bewegt sich laut Angaben der meisten Autoren zu ungunsten der Frauen zwischen 1 : 2 und 1 : 3 (Lit. b. BIERSACK et al., 1981, Lit. b. BUBENHOFER u. HEDINGER, 1977; PRESTON-MARTIN u. MENCK, 1979). HARADA et al. (1981) berichten über ein Verhältnis von 1 : 9. Dies weist auf einen möglichen, bisher weitgehend ungeklärten direkten oder indirekten Einfluß der Geschlechtshormone hin: Einige Autoren vermissen eine regelmäßige Berücksichtigung der Frage nach dem erstmaligen Auftreten des Tumors vor oder nach der Menopause (BIERSACK et al., 1981). Die Geschlechtsverteilung in Endemiegebieten unterscheidet sich auch deutlich von der in kropffreien Regionen: bereits DE QUERVAIN (zit. in: BUBENHOFER u. HEDINGER, 1977) stellte 1941 fest, "daß die Struma maligna beim weiblichen Geschlecht häufiger ist, daß aber das Verhältnis um so mehr 1 : 1 wird, je mehr man sich dem Zentrum einer schweren Endemie nähert." Diese Beobachtung wurde im Lauf der letzten Jahre von vielen Untersuchern bestätigt und findet zumindest teilweise ihre Erklärung in der Histologie: Da in kropffreien Regionen das papilläre Karzinom die häufigste Tumorform und bei Frauen am stärksten vertreten ist, verschiebt sich das Geschlechtsverhältnis in diesen Gebieten zu den Frauen hin.

Ebenfalls charakteristisch für die einzelnen histologischen Tumortypen scheint die Altersverteilung: Das mittlere Erkrankungsalter der follikulären Karzinome (55,6 Jahre) übertrifft den allgemeinen Durchschnitt (52,1 J.) um 3,5 Jahre, Patienten mit undifferenziertem Karzinom waren zum Operationszeitpunkt im Mittel sogar um 12,4 Jahre älter. Fast 90 % dieser Fälle wurden zwischen dem 51. und 80. Lebensjahr operiert. Die wesentlich flacher verlaufende Kurve der Altersver-

teilung papillärer Karzinome ist mit 2 Altersgipfeln deutlich zu den jüngeren Jahrgängen hin verschoben: ein Drittel aller Patienten mit papillärem Karzinom war jünger als 40 Jahre und fast 53 % hatten noch nicht das 51. Lebensjahr erreicht. Diese Ergebnisse decken sich weitestgehend mit den Beobachtungen anderer Autoren (KRISCH et al., 1980; WILLIAMS et al., 1977; DREXLER et al., 1979; BUBENHOFER u. HEDINGER, 1977; CODY u. SHAH, 1981; EGLI, 1982; BEITINGER, 1977). Insbesondere haben sich bisher keine Hinweise ergeben, daß sich die Altersverteilungen der einzelnen Tumorformen vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe statistisch signifikant geändert haben (BUBENHOFER u. HEDINGER, 1977). Der zunehmende Anteil anaplastischer Tumoren in den höheren Altersgruppen mag auch als indirekter Hinweis auf die häufig beschriebene, mögliche Transformation länger bestehender differenzierter Karzinome gelten. Auch bei Betrachtung des Differenzierungsgrades follikulärer Neoplasien fällt auf, daß mit fortschreitendem Lebensalter die nur gering bis mäßig differenzierten Formen absolut und relativ an Bedeutung gewinnen.

In diesem Zusammenhang seien hier die sogenannten Onkozytome erwähnt: 28 % der follikulären Karzinome (n = 53) dieser Untersuchungsreihe bestehen aus onkozytären Zellen, dagegen sind letztere nur bei 7 % aller papillären Tumoren (n = 57) beschrieben. Die Angaben in der Literatur bewegen sich zwischen 20 und 33 % (NERACHER u. HEDINGER, 1975) bzw. 9 und 12 % (FRANSSILA, 1971) für das Vorkommen onkozytärer Zellen in follikulären Karzinomen. Auffällig ist im vorliegenden Material ein fast stetiges, absolutes und relatives Anwachsen des Anteils onkozytärer Formen mit dem Lebensalter. Eingruppierung und Dignität des sog. Hürthlezell-Karzinoms werden uneinheitlich diskutiert (WOOLNER et al., 1961; LÖHRS, 1976; TOLLEFSEN, 1975; FLORACK et al., 1980). Auch ist die prognotische Bedeutung dieser Zellvariante noch

ungeklärt (HEDINGER, 1975). 16 Patienten unseres Krankengutes mit onkozytärem follikulärem Karzinom[1)] hatten mit 66 % 5-Jahres-Überlebensrate (nach aktuarischer Berechnung) eine etwas bessere Prognose als alle follikulären Karzinome zusammen (60 %). Dies entspricht den Beobachtungen TOLLEFSENS (1975), der das Hürthlezell-Karzinom als eigenständige histologische Einheit darstellt: nach seinen Ergebnissen waren Überlebens- und Heilungsquote der Onkozytome niedriger als die des papillären Karzinoms, und vergleichbar der des follikulären Schilddrüsenkarzinoms.

Abschließend zur Histologie der Malignome seien die differenzierten Karzinome des Beobachtungszeitraumes den Ergebnissen früherer Untersuchungen aus derselben Region (BEITINGER, 1977) gegenübergestellt (Abb. 25).

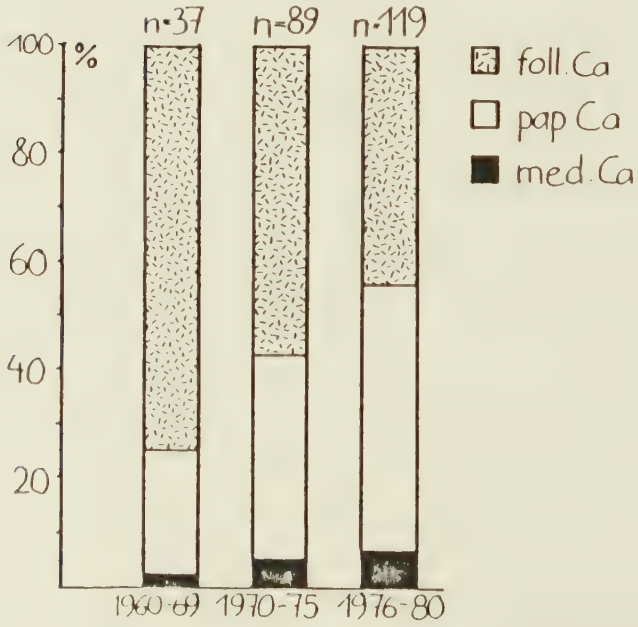


Abb. 25: Vergleich des Anteils differenzierter Karzinome in 3 aufeinanderfolgenden Zeitabschnitten im bayer.Strumaendemiegebiet (Daten der ersten beiden Säulen: BEITINGER,(1977) letzte Säule: eigene Untersuchung)

1) 3 papilläre Onkozytome (von insges.57 pap.Ca) wurden hier nicht

Mit der Einschränkung, daß die vorausgehenden Daten aus einem anders selektierten Krankengut stammen, läßt sich auch hier die Tendenz einer Zunahme papillärer Karzinome deutlich ablesen und eine Annäherung des histologischen Verteilungsmusters an die Verhältnisse in Nichtendemiegebieten erkennen. Die Zahlen der medullären Karzinome sind in allen 3 Zeiträumen zu klein, um eine statistisch haltbare Aussage über deren Verhalten zuzulassen.

Tumorausbreitung

Tumorgröße

Mit im Brennpunkt stehendes Problem der Karzinomdiagnostik in Strumaendemiegebieten ist die Tumorausbreitung, eng verknüpft mit der Tumor- bzw. Strumagröße: Jahrzehntelang an ihren oft beachtlich großen Kropf gewöhnte Patienten kommen meist viel zu spät in ärztliche Behandlung, da sich Schilddrüsenkarzinome in großen Knotenkröpfen langezeit unbemerkt entwickeln können und bei klinischem Manifestwerden oftmals bereits weit fortgeschrittene Tumorstadien erreicht haben. Bei 82 % der Patienten mit verwertbaren Angaben zum intraoperativen Lokalbefund (n = 98) war das Karzinom in einer multinodösen Knotenstruma gewachsen. Nicht nur okkulte und multifokal entstandene Karzinome (s.u.) werden hier viel zu spät entdeckt.

Nur ein Zehntel aller verwertbaren Lokalbefunde (11 %, 11/98) war nicht größer als eine Walnuß, enthielt ausschließlich differenzierte Karzinome aller Stadien und vorwiegend (55 %, 6/11) Malignomgrößen von 15 mm oder weniger (okk. oder Mikro-Ca, s.u.). Letztere 6 Mikro-Karzinome gehören zu den papillären Tumoren (vgl. Tab. 11 a).

28 % der Befunde lagen zwischen Walnuß- und Hühnereigröße: Auch diese Karzinome waren fast ausschließlich differenziert und wurden vorwiegend in den Stadien pT2 und pT4 angetroffen. Außerdem fanden sich auch in dieser Gruppe 3 Mikrokarzinome.

Die meisten Karzinome (61 %, 60/98) fanden sich in Lokalbefunden von Gänseei- bis Faustgröße oder darüber. Mehr als zwei Drittel dieser Malignome (68 %, 41/60) hatten bereits die Organgrenzen überschritten; die Hälfte dieser Tumoren im Stadium pT4 (49 %, 20/41) waren anaplastische Karzinome.

Die bunte Vielfalt der in Chirurgie und Pathologie verwendeten und zum Teil sehr subjektiven Größenvergleiche aus dem Tier- und Pflanzenreich gestalten die objektive Bewertung von Tumorgrößen im Zusammenhang mit den jeweiligen - genau definierten - Tumorstadien oftmals relativ schwierig und ungenau. Insgesamt lassen sich jedoch einige durchaus mit anderen Arbeiten (EGLI, 1980) vergleichbare und mit deren Ergebnissen übereinstimmende, zusammenfassende Aussagen machen. Follikuläre und undifferenzierte Karzinome kommen häufiger in großen Knotenkröpfen vor, während die papillären Tumoren eher in früheren Stadien und manchmal auch in nahezu unveränderten Schilddrüsen, oft aufgrund von Halslymphknotenvergrößerungen beobachtet werden. Aber auch die papillären Mikrokarzinome (s.u.) sind eines Teils auch in sehr großen Strumen verborgen und haben andererseits auch fortgeschrittene Tumorstadien erreicht.

Tumorausdehnung

Im Allgemeinen deckte sich die in 90 Fällen verwertbare, intraoperativ ausgesprochene Vermutung über die Tumorausdehnung mit den späteren histopathologischen Aussagen (n = 142, vgl. Tab. 11 b). 13 Fälle (23 % von 57 Karzinomen, die intraoperativ die Organgrenzen überschritten oder die Umgebung infiltriert zu haben schienen) konnten

nachträglich vom Pathologen in die Stadien

pT3 (1 foll., 2 pap., 1 anapl. Ca),
pT2 (2 foll., 5 pap., 1 anapl. Ca) und
pT1 (1 pap. Ca)

eingestuft werden. Diese intraoperativen Beobachtungen dürften vermutlich in erster Linie auf Verwachsungen bzw. Vernarbungen (Rezidivstrumen!) zurückzuführen sein. Nach Korrektur der beiden Teilkollektive mit intraoperativer Ausdehnungsangabe um die jeweils 13 Fälle ist das aus intraoperativer Beobachtung gewonnene mit dem histologisch ermittelten Verhältnis nahezu identisch: Malignom auf Schilddrüse beschränkt / extrathyreoidales Wachstum = 51 % / 49 % (intraop.) bzw. 53 % / 47 % (histol.).

Mit ein Kennzeichen von Strumaendemiegebieten scheint zu sein, daß das Schilddrüsenkarzinom zum Zeitpunkt der Operation in wesentlich höherem Maß in fortgeschritteneren Tumorstadien vorliegt, als in ausreichend mit Jod versorgten Regionen: Fast die Hälfte (47 % Ca im Stadium pT4 von 151 Fällen, einschl. 9 med. Ca) der Karzinome hatte die Schilddrüsenkapsel durchbrochen, und nur etwas mehr als die Hälfte (53 % Ca der Stadien pT1, pT2 und pT3 von 151 Fällen einschl. 9 med. Ca) hatte die Organgrenzen respektiert. Dabei zeigt sich die eklatante Aggressivität des anaplastischen Karzinoms gerade auch bei den Tumorstadien: Fast 9 Zehntel (88 %) aller undifferenzierten Tumoren befanden sich im Stadium pT4 (KRISCH et al., 1980: 76 von 77 Fällen = 98,7 % pT4), und 4 von 5 dieser Patienten mit ausreichenden Beurteilungskriterien hatten histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen.

Aber auch die differenzierten Formen waren zum Teil schon weit fortgeschritten: 20 von 51 (39 %) follikulären Karzinomen konnten ebenfalls erst im Stadium pT4 operiert werden, mehr als die Hälfte (55 %) der 11 untersuchten Lymphknotenpräparate waren befallen, und bei 17 von allen 53 Patienten (32 %) mit follikulärem Karzinom wurden kli-

nisch oder histologisch hämatogene Fernmetastasen nachgewiesen. Bei 30 % (17/57) aller Patienten mit papillärem Karzinom lag der Tumor ebenfalls im Stadium pT4 vor, hatte sich in der für diese Tumorart charakteristischen Weise in 49 % (28/57) der Fälle auf die regionären Lymphknoten ausgedehnt und hatte bei etwa jedem 5. Patienten (19 %, 11/57) klinisch oder histologisch eine hämatogene Absiedlung gezeigt. Diese Zahlen entsprechen auch den Verhältnissen in anderen Endemiegebieten: Zwischen 60,9 % (RICCABONA et al., 1972) und 71,0 % (RICCABONA u. UNTERKIRCHER, 1981) aller Schilddrüsenkarzinome befanden sich im Stadium pT3 und pT4, und 78,6 % waren nicht mehr radikal zu operieren (LADURNER u. ZECHMANN, 1982, Beobachtungszeitraum von 1960 - 1967).

Die Ergebnisse zeigen besonders am Beispiel des papillären Karzinoms den deutlichen Unterschied zu den Nichtendemiegebieten: Während in dieser Untersuchungsreihe 3 von 10 (30 %) papillären Karzinomen die Organgrenzen überschritten hatten und nur 25 % (11/57) dieses Tumortyps in der okkulten Form entdeckt werden konnten, berichten MAZZAFERRI u. YOUNG (1981) über 34 % okkulte papilläre Karzinome und nur 6 % extrathyreoidales Wachstum. WOOLNER u. Mitarbeiter (1969) stellten in zwei Untersuchungsserien verschiedener Zeiträume fest, daß papilläre Karzinome in bis zur Hälfte aller Fälle als Mikrokarzinome zur Operation gekommen waren und nur 8 bzw. 10 % ein organüberschreitendes Wachstum aufwiesen. Verantwortlich für die schlechte Prognose der Struma maligna in Endemiegebieten sind neben dem typischen Tumorverteilungsmuster und dem eng damit verknüpften Überwiegen aggressiverer Tumorformen die zu spät einsetzende Diagnostik: In zum Teil jahrzehntelang bestehenden, multinodösen, regressiv veränderten und verkalkten Knotenkröpfen konnten sich die Karzinome jedweder Histologie unbemerkt bis in die höchsten Tumorstadien fortenwickeln. Erst die Jodsalzprophylaxe beginnt erfolgreich das epidemiologische Profil zu verändern: Wie LADURNER u. ZECHMANN (1982) eindrucksvoll

zeigen konnten, wirkt sich - auf der Grundlage generell abnehmender Strumamorbidität und der relativen Zunahme differenzierter Karzinome - die neue Situation offenbar sehr günstig auf präoperative Diagnostik, Operationsselektion und schließlich die Prognose aus: 1960 - 67 waren 78,6 % ihrer malignen Strumen nicht mehr radikal zu entfernen, 1978 - 81 hatte in nur 12,4 % der Fälle der Tumor die Organgrenzen überschritten oder Fernmetastasen gesetzt; 79,3 % aller Patienten befanden sich im Stadium To-2NoMo. Auch HOFSTÄDTER und UNTERKIRCHER (1980) hatten in ihrem Material einerseits eine relative Zunahme differenzierter Tumorformen und andererseits die Vergrößerung des Anteils der Tumoren in einem frühen Ausbreitungsstadium beobachtet.

Eingedenk der Abhängigkeit der Prognose auch von den anderen Parametern Alter, Geschlecht und Histologie, wird also besonders von der Früherfassung des Schilddrüsenkarzinoms eine merkliche Verbesserung der Überlebensraten zu erwarten sein.

Tumorlokalisation, Zufallsbefunde, multifokale Entstehung und Mikrokarzinome

Wie auch bei der Diskussion der prä- und intraoperativen Untersuchungsmethoden (Szintigraphie u. Schnellschnitte) dargestellt wird (s.u.) sei in diesem Zusammenhang die relativ häufige Diskrepanz zwischen Operationsbefund und tatsächlichen histologischen Gegebenheiten erwähnt. 7 Zufallsbefunde (4,2 % von 165 Fällen, vgl. Tab. 11 d) ohne prä- bzw. intraoperativen Malignitätsverdacht beschreiben ausschließlich differenzierte (3 foll., 4 pap. Ca) Karzinome der Stadien pT1 (3 mal) und pT2 (4 mal) in z.T. großen Knotenstrumen.

Von 106 verwertbaren Befunden mit prä- bzw. intraoperativ vermuteter Tumorlokalisation fanden sich 5 (ausschließl.) papilläre Karzinome (4,7 % v. 106), deren histologisch ermittelte Lokalisation ein anderes Ergebnis

erbrachte als die vorangehende Diagnostik (vgl. Tab. 11 c).

In nur 7 von 106 OP-Berichten (6,6 %) werden mehrere ein- bzw. beidseitig gelegene Knoten erwähnt: Auch und besonders hier zeigt sich die Ungenauigkeit der intraoperativen Orientierung am Lokalbefund in meist multinodösen Kolloidstrumen: Postoperativ ließ sich für 33 von 155 Karzinomen (21 %) nachweisen, daß sie an mehr als einer Stelle gewachsen sein mußten (Stadium pT3 bzw. bei Überschreitung der Kapsel: pT4, vgl. Tab. 12). Die Rate multifokaler Entstehung ist offenbar in Wirklichkeit dreimal so hoch.

Besonders anaplastische Karzinome scheinen eine ausgeprägte Tendenz zu multifokalem Wachstum zu haben: Jeder 4. Tumor dieses Typs wurde histologisch an mehr als einer Stelle wachsend beschrieben; aber auch die differenzierten Karzinome zeigen dieses Merkmal: 17 % (9/53) der follikulären und 19 % (11/57) der papillären Karzinome waren multifokal entstanden.

Für viele Tumoren war jedoch die Zuordnung zum Stadium pT3 nicht mehr möglich: 8 der 10 (80 %) anaplastischen Karzinome waren multifokal und organüberschreitend gewachsen, während dies für follikuläre Karzinome nur in 66 % (6/9) der Fälle und für papilläre nur bei etwa 36 % (4/11) zutraf. Papilläre, multifokal entstandene Karzinome zeigen nicht nur die geringere Tendenz zu extrathyreoidalem Wachstum als die anderen Tumortypen, sondern besitzen auch einen höheren Anteil (36 %, 4/11) an den sog. Mikrokarzinomen.

18 (11,6 %) von allen 155 primären Malignomen der Schilddrüse dürfen aufgrund einer inzwischen weitgehend anerkannten Einteilung nach WOOLNER et al. (1960)[1] zu den sog. okkulten oder Mikrokarzinomen gerechnet werden (vgl. Tab. 14): Fast 4/5 (78 %, 14/18) dieser Mikrokarzinome

1) Tumorgröße übersteigt nicht 15 mm

sind papilläre Neoplasien, die, wenn nicht als Zufallsbefunde (n = 3) erst später entdeckt, meist an vergrößerten Lymphknoten mit topographischer Beziehung zur Schilddrüse aufgefallen sind. Somit gehört ein Viertel (24,6 %, 11/57) aller papillären Karzinome der vorliegenden Untersuchung zu den Mikrokarzinomen.

Fast ausschließlich weiblichen Geschlechts (94 %, 17/18), überlebten alle Patienten mit differenzierten Karzinomen die 2,5-jährige Beobachtungszeit und hatten damit nach aktuarischer Berechnung eine 5-Jahres-Lebenserwartung von 100 %. Eine 62-jährige Patientin mit bifokalem, anaplastischem Mikrokarzinom des Stadiums pT3 überlebte postoperativ nur 9 Monate.

Unter den Mikrokarzinomen finden sich außerdem 5 Fälle aus dem Kollektiv der multifokal entstandenen Karzinome.

Im Mittelpunkt internationaler Diskussion stehen in diesem Problemkreis die multifokale Entstehung sowie die Mikro- bzw. okkulten Karzinome. Die zunehmende Zahl der in neuerer Zeit beschriebenen (oft multifokal entstandenen) kleinen Karzinome dürfte im Wesentlichen auf noch gezieltere Beobachtung und präzisere Diagnostik zurückzuführen sein. Bereits in den letzten 50er Jahren war bekannt, daß man bei Serienschnittuntersuchungen der Schilddrüse in bis über 80 % der Fälle multiple, z.T. bilateral lokalisierte Karzinomherde nachweisen kann (Lit. bei GLANZMANN et al., 1977).

Die inzwischen von den meisten Autoren akzeptierten Kriterien zur Diagnose von Mikrokarzinomen gehen zurück auf einen Vorschlag von WOOLNER et al. (1960), die über 140 Fälle mit okkultem Karzinom berichteten, in denen zwar bei 58 % Lymphknotenmetastasen vorlagen, jedoch in einer postoperativen Beobachtungszeit von 3 - 30 Jahren kein Todesfall in Zusammenhang mit dem Karzinom zu verzeichnen war. ITO et al.)1980) beschrei-

ben bei 7,7 % (59 von 763 Fällen) ihrer Patienten ein zufällig gefundenes Mikrokarzinom (Durchmesser kleiner als 1 cm) mit einer zugehörigen 5-Jahres-Überlebensrate von 100 % und der Exzision als alleiniger Therapie. WOOLNER et al. beobachteten 1961 bei 885 Fällen ihres chirurgischen Krankenguts eine Prävalenz von 29 % okkulten Karzinomen und 1968 in weiteren Untersuchungsreihen der Mayo-Klinik eine Prävalenz von 50 %. FRAUENHOFFER et al. fanden 1979 eine Häufigkeit von zwei Dritteln aller ihrer Fälle, MAZZAFERRI und YOUNG berichten 1981 über 34 % okkulte Karzinome ihres Krankenguts.

Auch in autoptischen Studien (BONDESON u. LJUNGBERG, 1981) zeigen sich nach zum Teil äußerst gründlicher Aufarbeitung (1-2 mm Schnittintervalle) von 510 konsekutiven Fällen in 8,6 % okkulte, primäre Schilddrüsenkarzinome zwischen 1 und 15 mm Durchmesser. Eine Untersuchung von 300 Autopsien (SILVERBERG u. VIDONE, 1966) hatte eine Inzidenz von 1,8 % okkulten Karzinomen ergeben, die vorher keinerlei klinische Auffälligkeiten gezeigt hatten. SOBRINHO-SIMOES et al. beschrieben 1979 39 (6,5 %) okkulte, primäre Schilddrüsenkarzinome in einer autoptischen Studie mit 600 Fällen.

In diesem Zusammenhang scheint erwähnenswert, daß in Autopsien japanischer Populationen (Hiroshima, Nagasaki, Hawaii und Sendai, zwischen 1969 u. 1975) im Mittel (24,8 % Prävalenz, im Einzelfall bis zu 28 %) wesentlich ofter okkulte Karzinome beobachtet wurden als in den anderen untersuchten Kollektiven (USA, Kanada, Kolumbien, Polen, Ungarn u. Schweden, zwischen 1974 u. 1981) mit durchschnittlich 7,4 % Prävalenz (Lit. b. BONDESON u. LJUNGBERG, 1981). Möglicherweise zeigt sich hierin ein weiteres Indiz für einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen Strahlenexposition und Karzinogenese. Allerdings mag auch die größere Genauigkeit und Gründlichkeit fernöstlicher Untersucher eine gewisse Rolle spielen (ITO et al., 1980).

HARADA et al. (1981) ziehen vorwiegend rassische Unterschiede als Erklärung heran.

Insgesamt läßt sich zeigen, daß die Inzidenz sog. okkulter Karzinome im wesentlichen abhängt von der Zahl der histologischen Schnitte und der geographischen Region (SAMPSON et al., 1971; FRANSSILA, 1981; CADY, 1981), wobei neben strahlenexponierten Regionen vorwiegend die Endemiegebiete eine wichtige Rolle spielen: Für Kliniker und Pathologen in Strumaendemiegebieten ist es schwieriger, in multinodösen Knotenkröpfen kleinere Herde maligner Entartung nachzuweisen, als in kleinen, wenig veränderten Schilddrüsen der Nichtendemiegebiete. Dementsprechend ließe sich zumindest teilweise der höhere Anteil papillärer Karzinome in Nichtendemiegebieten erklären, wobei andererseits dagegen zu halten ist, daß in Strumaendemiegebieten mehr Schilddrüsen reseziert werden und in entsprechend mehr Fällen die okkulten Karzinome damit als Zufallsbefunde entdeckt werden. Die Unterschiede der Inzidenzraten sind allerdings zum Teil zu beträchtlich, als daß sie sich allein durch die unterschiedliche Häufigkeit der Diagnosestellung erklären ließen. Auch verringern sich diese Differenzen nur unwesentlich, wenn die bei Autopsien festgestellten Fälle ausgeschlossen werden (FRANSSILA, 1981).

Die multifokale Entstehung der papillären Mikrokarzinome wurde bisher bezüglich einer optimalen Therapie kontrovers diskutiert. Je nach Untersuchungstechnik werden multiple Mikrokarzinome mit einer Inzidenz von 7 bis zu 90 % gefunden (Lit. b. GEMSENJÄGER, 1978; TOLLEFSEN et al., 1972; ROSE et al., 1963; HUBERT et al., 1980; BUCKWALTER et al., 1981), wobei diese Zahl im Vergleich mit anderen Literaturangaben und den eigenen Zahlen als sicherlich zu hoch erscheint. Grundsätzlich ist jedoch in mindestens 20 % der Fälle mit einem multifokalen Tumor zu rechnen (Lit. b.

GEMSENJÄGER, 1978); in der eigenen Untersuchung werden 19,3 % (11/57) multifokal entstandene, papilläre Karzinome nachgewiesen. Nach kurativ bewerteter Hemithyreoidektomie fand man histologisch bei 30 - 60 % der Patienten okkultes, damit aber multifokales Tumorgewebe im scheinbar gesunden, nachresezierten Restlappen (Lit. b. GEMSENJÄGER, 1978). Zu einem klinisch manifesten Tumorrezidiv kam es nach partieller Thyreoidektomie hingegen nur bei 5 - 6 % nachkontrollierter Patienten (TOLLEFSEN et al., 1972, Lit. b. BUCKWALTER et al., 1981).

Die meisten Autoren bestätigen inzwischen das relativ gutartige biologische Verhalten der okkulten papillären Mikrokarzinome besonders in der "low-risk-group" (geringes Risiko für Männer jünger als 40 und Frauen jünger als 50 Jahre mit pap. oder foll. Ca., CADY et al., 1979) und befürworten ein zurückhaltendes, konservatives Vorgehen (HUBERT et al., 1980), auch wenn Lymphknotenmetastasen vorhanden sind (CADY, 1981; HARADA et al., 1981; CRILE, 1982) oder später noch auftreten (WOOLNER et al., 1968). Auch MAZZAFERRI und YOUNG (1981) und HARADA et al. (1981) fanden keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Rezidivhäufigkeit und Prognose zwischen den beiden grundsätzlichen Möglichkeiten chirurgischer Therapie kleiner (weniger als 1,5 cm) Primärherde; Hemithyreoidektomie und Teilresektion der Gegenseite mit anschließender Suppressionstherapie erbrachten die gleichen Überlebensraten wie die modifizierte neck-dissection, aber weniger postoperative Komplikationen wie parathyreoprive Tetanie, Recurrensparese und kosmetische Beeinträchtigung. Die Ergebnisse einer Studie von FARRAR et al. (1980, 155 Fälle, Beobachtungszeit 25 Jahre) unterstützen das Konzept, daß mikroskopische Tumorherde auf der Gegenseite keine klinische Relevanz besitzen, da sich keine Differenzen bei Überlebensraten oder Rezidivquoten ergeben, gleichgültig, ob eine totale Thyreoidektomie oder nur die

subtotale Resektion durchgeführt worden war; lediglich die Komplikationsrate war bei der Totaloperation wesentlich erhöht. Einige Autoren forderten jedoch trotzdem die routinemäßige totale Thyreoidektomie, da sie für über längere Zeit unbeachtete differenzierte Karzinome eine Entdifferenzierung bzw. Transformation zu aggressiven und prognostisch wesentlich ungünstigeren Tumorformen befürchteten, und tödliche Ausgänge bei papillären Karzinomen häufig auf Lokalrezidive und damit auf eine inadäquate Resektion zurückzuführen seien (TOLLEFSEN et al., 1964; HEITZ et al., 1976; KAPLAN, 1977; SOUTHWICK et al., 1977; PALOYAN, 1977). Als weiteres Argument für die totale Thyreoidektomie wird weiterhin eine möglicherweise notwendig werdende Radiojodtherapie angeführt (BUCKWALTER et a., 1981).

Prognose

Nach aktuarischer Berechnung haben nur 63 % der 153 Patienten mit primärem Schilddrüsenkarzinom 5 Jahre überlebt. Dieser ungünstige Verlauf ist durch den für Endemiegebiete typischen, hohen Anteil an follikulären und undifferenzierten Karzinomen in höheren Altersgruppen bedingt: Von 35 Patienten der vorliegenden Untersuchung mit anaplastischem Karzinom lebten nach 4,5 Jahren nur noch 3 (5-Jahres-Überlebensrate: 8 %). Zur entscheidenden Verbesserung der allgemeinen Prognose tragen vorwiegend die papillären Tumoren mit 91 % 5-Jahres-Überlebensrate (im Folgenden abgekürzt 5-JÜR) bei, die 5-Jahres-Lebenserwartung für follikuläre Karzinome liegt mit 60 % in der Nähe des allgemeinen Durchschnitts (63 %) dieser Untersuchungsreihe. So läßt sich eindrucksvoll die weitaus bessere Situation in Nichtendemiegebieten bzw. in prophylaktisch mit Jod versorgten Regionen demonstrieren: Schon allein aufgrund des höheren Anteils differenzierter, insbesondere papillärer Karzinome und des korrespondierenden

niedrigen Anteils undifferenzierter Tumoren scheint indirekt die bessere Prognose dieser Kollektive festgelegt. Wie auch HARADA u. Mitarbeiter (1981) errechnet haben, bewegen sich die meisten 5-Jahres-Überlebensraten in Nichtendemiegebieten für papilläre Karzinome um 90 %, für follikuläre um 70 % und anaplastische um 10 %; kleinere Abweichungen sind hierbei im wesentlichen auf unterschiedliche statistische Methoden, histologische Klassifikationen und therapeutische Prinzipien zurückzuführen (Lit. b. HARADA et al., 1981); größere Differenzen ergeben sich mit zunehmender Annäherung an Endemiegebietszentren (Tab. 45). Aber nicht nur die Histologie zeigt einen erheblichen Einfluß auf die Prognose, sondern auch einige weitere, wichtige Merkmale:

Wie oben beschrieben, verschiebt sich das Geschlechtsverhältnis der benignen Strumen (4,3 Frauen zu 1 Mann) bei Betrachtung der Malignome (2,8 Frauen zu 1 Mann) deutlich zu ungunsten der männlichen Patienten. Bei der Verlaufsuntersuchung muß diesen nun zudem mit 59 % 5-Jahres-Überlebensrate die schlechtere Prognose gegenüber den Frauen (64 % 5-JÜR) ausgestellt werden. Daß gerade die Männer mit undifferenziertem Karzinom dieser Untersuchungsserie ausnahmsweise die bessere Prognose aufweisen, kann nur zum Teil mit den relativ niedrigen Fallzahlen (12 männliche und 23 weibliche Patienten) begründet werden, zumal andere Autoren vermuten, daß die von ihnen beobachtete, höhere Inzidenz undifferenzierter, möglicherweise durch Transformation entstandener Karzinome bei älteren männlichen Patienten auch deren niedrigere Überlebensraten bedingen könnte (HARADA et al., 1981; ITO et al., 1980).

Über die Rolle des Geschlechts in der Diskussion um die Prognose herrscht in der Literatur weitgehend Einigkeit, daß nämlich Frauen, obwohl häufiger betroffen, im Verlauf durchweg besser abschneiden

	pap	pap + foll	foll	ana
Eigene Untersuchung	91		60	8
Tollefsen, 1964	90		70	o.A.
Russel et al., 1975	88		77	o.A.
Noguchi, 1976	94,7		92	8
Harada et al., 1981	97,4		95,6	7,7
Franssila, 1975	76		48	12
Woolner et al., 1961	92		85	2
Selzer et al., 1977	96,4		61,7	o.A.
Löhrs et al., 1980	60		52 hd 25 gd	4,6
Hedinger, 1969		75		16
Riccabona, 1974		69		14
Breaux u.Guillamondegiu,1980		95		0,5
Cuello, 1969	85		57	7
Biersack et al., 1981	78 m 83 w		75	18

Tab. 45: Prognose der einzelnen histologischen Tumortypen als 5-Jahres-Überlebensrate (eig. Untersuchung nach aktuar. Berechnung) in %

w = weiblich, m = männlich, o.A. = ohne Angabe
h.d. = hoch differenziert, g.d. = gering differenziert

(BIERSACK et al., 1981; CADY et al., 1979; HARADA et al., 1981; BREAUX u. GUILLAMONDEGUI, 1980; FRANSSILA, 1975; BUCKWALTER u. THOMAS, 1981; ITO et al., 1980); nur wenige Autoren messen dem Geschlecht weniger oder gar keine Bedeutung bei (TSCHOLL-DUCOMMUN u. HEDINGER, 1982; BLOCK, 1981; MAZZAFERRI u. YOUNG, 1981), da sie keine meßbare bzw. signifikante Korrelation zwischen den beiden Größen Geschlecht und Prognose feststellen konnten.

In einigen Arbeiten findet sich an erster Stelle der nach ihrer Wichtigkeit geordneten Merkmale das Alter des Patienten zur Zeit der Operation (CADY et al., 1979; HIRABAYASHI u. LINDSAY, 1961; WOOLNER, 1971). Viele Autoren haben sich inzwischen der von CADY und Mitarbeitern vorgeschlagenen Einteilung nach Risikogruppen angeschlossen, nach der sich die Struma-maligna-Patienten - nach Geschlecht und Histologie differenziert - in Altersgruppen jünger als 40 Jahre (für männliche) bzw. jünger als 50 Jahre (für weibliche Patienten) einordnen lassen. Auch in der vorliegenden Untersuchung läßt sich eine z.T. sehr auffällige Altersabhängigkeit der Prognose vom Zeitpunkt der Diagnosestellung erkennen: 11 Patienten mit follikulärem Karzinom, die jünger waren als 40 Jahre, hatten eine 5-Jahres-Lebenserwartung von 100 %, während von allen Patienten dieses Tumortyps nach 5 Jahren nur noch 60 % am Leben waren. Für die anderen Tumorarten ließen sich aufgrund zu geringer Fallzahlen in Verbindung mit Extremwerten (sehr junger, an pap. Ca verstorbener Patient, siehe Kasuistik) keine verwertbaren Kurvenverläufe gewinnen. Von den Patienten mit anaplastischem Karzinom war nur ein einziger unter 40 Jahre: Fortgeschrittenes Alter von Patienten in Endemiegebieten muß schon deshalb als wesentlicher Risikofaktor für eine ungünstige Prognose berücksichtigt werden, weil eben hier die gering bis undifferenzierten Tumorformen - sei es a priori oder

durch Transformation - auch häufiger beobachtet werden. Allerdings muß in den höheren Altersgruppen, die besonders die undifferenzierten, z.T. aber auch die follikulären Karzinome betreffen, bei Interpretation der Überlebensraten zunehmend die natürliche Absterberate der Bevölkerung im Auge behalten werden.

Die Größe des Primärtumors und damit das Tumorstadium wurde bereits von WOOLNER und Mitarbeitern (1960, 1971) als wesentlicher Prognosefaktor herausgestellt. Auch MAZZAFERRI u. YOUNG (1981), BLOCK (1981) und WANEBO et al. (1981) räumen dem Tumorstadium aufgrund ihrer Beobachtungen bei gut differenzierten (vorwiegend papillären) Karzinomen die erste Stelle ein, und viele andere Untersuchungen bestätigen ohne ausdrückliche Präferenz den engen Zusammenhang zwischen Ausdehnung des Primärtumors und klinischem Verlauf (TSCHOLL-DUCOMMUN u. HEDINGER, 1982; HUBERT et al., 1980; BÖCKER, 1979; BEAUGIE et al., 1976; FRANSSILA, 1971). Nur wenige Autoren messen dem Tumorstadium nur dritt- bzw. viertrangige Bedeutung bei (CADY et al., 1979 bzw. BREAUX u. GUILLAMONDEGUI, 1980): Histologie, Alter und Geschlecht beeinflussen ihrer Erfahrung nach die Prognose am nachhaltigsten.

Ein internationaler Vergleich der Tumorstadien wird allerdings erheblich erschwert, da insbesondere amerikanische Arbeiten die Stadieneinteilung (zum Teil auch noch weiter modifiziert) der "American Joint Commission" (zit. in: WANEBO et al., 1981; HAZARD, 1981) verwenden. An der grundsätzlichen Korrelation zwischen Ausdehnung des Primärtumors zum Operationszeitpunkt und der Überlebenschance besteht jedoch einheitlich kein Zweifel: Auch alle 11 Patienten der vorliegenden Untersuchungsreihe mit dem Stadium pT1 (pap.Ca: n = 8, foll.Ca: n = 3) hatten den Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren überlebt und nach aktuarischer Berechnung eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100 %. Für nur weniger als die Hälfte der Patienten

mit organüberschreitendem Wachstum der Schilddrüse war es nach 5 Jahren noch wahrscheinlich, am Leben zu sein, was in erster Linie auf den hohen Anteil an undifferenzierten Tumoren zurückzuführen sein dürfte. Die Prognose für die Stadien pT2 und pT3 bewegten sich mit 74 bzw. 75 % 5-JÜR etwa in der Mitte der extremen Tumorstadien: welch wichtige Rolle der histologische Tumortyp dabei spielt, zeigte ein kleines Kollektiv von Fällen mit vorwiegend papillären und medullären Karzinomen im Stadium pT3 mit 75 % 5-JÜR, die damit die gleiche Prognose erhielten wie die Patienten im Stadium pT2 (74 % 5-JÜR). Dies wird dadurch erklärt, daß Karzinome des Stadiums pT3 viele kleine (okkulte) Tumorherde beinhalten. Auch bei Gegenüberstellung der Tumorstadien differenzierter Karzinome zeigt sich, wie die Prognose durch das Fortschreiten des Primärtumors getrübt wird.

Maßgeblich für das Tumorstadium ist ferner das Ausmaß der Lymphknotenbeteiligung, die a priori noch nicht für eine schlechtere Lebenserwartung spricht: Der Befall von regionären Lymphknotenstationen mag - vorwiegend bei den papillären Karzinomen - öfter Anlaß zur rechtzeitigen Diagnostik gegeben haben, da sich für die Stadien pN1 und pN2 5-Jahres-Überlebensraten von 84 % bzw. 80 % ermitteln ließen, während die Prognose der Patienten mit dem Merkmal No mit 67 % deutlich verringert war. Auch die fixierten, regionären Lymphknoten reduzierten die 5-Jahres-Überlebenschance auf die Hälfte.

Auch bei Gegenüberstellung der Lymphknotenstadien der differenzierten Karzinome zeigte sich diese umgekehrte Korrelation: Von den Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung lebten nach 5 Jahren wahrscheinlich nur noch drei Viertel, für Patienten mit unilateralen, einzelnen Lymphknoten ließ sich dagegen die wesentlich günstigere Prognose von 90 % ermitteln. Um Unterschiede bei den einzelnen histologischen Typen herausstellen zu können, sind die verwertbaren Zahlen zu klein. Auch CADY und

Mitarbeiter (1976) erwähnten, daß diejenigen ihrer Patienten mit vielen Lymphknotenmetastasen die besseren Überlebenschancen hatten. Sie sind der Ansicht (CADY et al., 1981), daß es eigentlich unmöglich sei, alle möglicherweise befallenen Lymphknoten innerhalb des weitverzweigten Lymphsystems, besonders auch im Bereich des häufig betroffenen Mediastinums zu erfassen. Auch wenn, wie es seit 1970 bei ihnen eingeführt sei, keine radikale neck-dissection mehr durchgeführt würde, habe sich nie eine schlechtere Prognose ergeben, obwohl metastatische Lymphknoten in den letzten Jahren gegenüber früheren Jahrzehnten zudem häufiger beobachtet würden. ITO und Mitarbeiter (1980), die ebenfalls über derartige Erfahrungen verfügen, vermuten, daß die Entwicklung zervikaler Metastasen die Prognose deshalb nicht beeinträchtigt, sondern eher positiv beeinflußt, weil die in Frage kommenden Lymphknoten topographisch-anatomisch leicht zugänglich sind und bei dem für differenzierte Karzinome typisch langsamen Wachstum entfernt werden können, bevor sie lebensbedrohlich werden.

Die meisten Autoren konnten jedoch hinsichtlich des Vorkommens oder Fehlens zervikaler Lymphknotenmetastasen bei papillären Karzinomen keine signifikanten Prognosedifferenzen feststellen (HIRABAYASHI u. LINDSAY, 1961; STAUNTON u. GREENING, 1976; HARADA et al., 1981; WOOLNER, 1971; GLANZMANN et al., 1977; WANEBO et al., 1981; BUCKWALTER u. THOMAS, 1972; MAZZAFERRI u. YOUNG, 1981). Nur TSCHOLL-DUCOMMUN u. HEDINGER (1982) können sich dieser beinahe allgemeinen Beobachtung nicht anschließen: Von ihren 43 Patienten mit Lymphknotenbeteiligung (25,6 % von 169 Schilddrüsenkarzinomen) wiesen 32 % organüberschreitendes Wachstum auf, während sich von den Fällen ohne Lymphknotenbefall nur 18 % extrathyreoidal ausgebreitet hatten und damit auch die bessere Prognose erhielten. Insgesamt scheint sich jedoch zu bestätigen, daß bei Auftreten von Lymphdrüsen-

metastasen insbesondere papillär differenzierter Karzinome kein Anlaß zur Besorgnis besteht.

Anamnese und Ätiologie

Etwa 59 % unserer 155 untersuchten Patienten hatten eine länger als 1 Jahr zurückliegende Kropfanamnese, wobei drei Viertel dieses Kollektivs im Mittel eineinhalb Jahre vor der Operation eine zusätzliche Vergrößerung der Schilddrüse bemerkt hatten. Schon in der Anamnese zeigt sich ein Teil der Problematik eines Struma-Endemiegebietes: Auch eine relativ kurzfristige zusätzliche Vergrößerung der Schilddrüse genügt offenbar nur selten, sich gerade bei langjähriger Gewöhnung an das eigene Strumaleiden einer ärztlichen Kontrolle zu unterziehen. Das regelhafte Vorkommen zystischer und regressiver Veränderungen (Verhärtung, Verkalkung) in knotigen Kolloidstrumen läßt zu wenig oft die Behandlungsbedürftigkeit wegen möglicher maligner Entartung in Frage kommen. Dabei ist gerade im Bereich der kurzdauernden Anamnesen - sei es primär, aber vor allem auch sekundär durch zusätzliche Vergrößerung - wegen des häufigeren Auftretens undifferenzierter Tumoren mit äußerst ungünstiger Prognose eine möglichst rechtzeitige Diagnostik und entsprechende therapeutische Intervention angezeigt. Dies wird auch evident durch die Feststellung, daß bei 83 % der Patienten mit anaplastischen Karzinomen diese die Organgrenzen bereits überschritten hatten. Insgesamt muß an dieser Stelle als naheliegendste Maßnahme der Prävention eine optimale Jodsalz-Prophylaxe gefordert werden, um die Inzidenz der Jodmangelstruma als klinischer bzw. onkologischer Sicht drastisch zu senken. Wie viele Untersuchungen der letzten Jahre immer wieder bestätigt haben, besteht auch aus ätiopathogenetischer Warte ein großes Interesse, die Tendenz maligner Entartung infolge chronischer TSH-Stimulation des Schilddrüsenparenchyms wegen unzureichender Hormonsynthese durch effiziente Jodver-

sorgung abzufangen (ALDINGER et al., 1978; STEINER et al., 1981; WILLIAMS et al., 1977; HARADA et al., 1981; CADY, 1981).

Bei 4 % unserer Patienten ist der Struma-maligna-Operation im Mittel vor 37 Jahren eine Bestrahlung der Kopf-Hals-Region wegen ausnahmslos benigner Ursachen vorausgegangen. Ausgesprochen lange Latenzzeiten (z.B. 60 Jahre bei einer 83-jährigen Patientin) stellen eine Kausalität zwischen Bestrahlung und maligner Entartung etwas in Frage, jedoch besteht allgemein inzwischen kein Zweifel mehr an einem prinzipiellen Zusammenhang dieser beiden Merkmale (CRILE, 1982; HAFERKAMP, 1977; HARADA et al., 1981; FRANSSILA et al., 1981; MAZZAFERRI u. YOUNG, 1981; POTTERN et al., 1980).

Die Bedeutung einer vorausgegangenen Strumektomie für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms ist bis heute unklar (BÖRNER et al., 1978; GEORGII u. LANG, 1979; HALTER, 1976; LÖHRS et al., 1977; WADE, 1975). In unserem Untersuchungsgut fand sich etwa ein Fünftel der Fälle mit voroperierter, rezidivierender knotiger Kolloidstruma. Eine histologische Nachkontrolle war allerdings wegen nicht erreichbarer Vorbefunde nicht möglich gewesen. Der große Anteil später aufgetretener follikulärer Karzinome (62 %) und das relativ seltene Vorkommen undifferenzierter Karzinome (10 %, vgl. Tab. 21) lassen vielleicht sogar eine Beziehung zur Dauer der Gesamtanamnese erkennen: Patienten mit einer größeren Zahl von Rezidivstruma-Operationen und langfristiger Kropfanamnese scheinen öfter an einem follikulären Karzinom zu erkranken. EGLOFF (zit. in BÖCKER u. DRALLE, 1981) wies bereits 1961 auf eine erhöhte Inzidenzrate von Schilddrüsenkarzinomen bei Strumektomierten hin. Da jedoch in diesen Untersuchungen keine histologischen Kontrollen der Erstresektate erfolgt waren, sind diese Ergebnisse mit Zurückhaltung zu bewerten. Etwas neuere Analysen von HALTER (1976)

zeigen unter Berücksichtigung und histologischer Nachkontrolle der Erstresektate eher eine etwas geringere Karzinomfrequenz bei Strumektomierten. HEDINGER (1975) interpretiert diese Befunde dahingehend, daß der Strumektomie vielleicht sogar eine gewissen Schutzwirkung vor späteren Karzinomen zukommt. Hier lassen sich allerdings nur schwer Vergleiche anstellen, da die supprimierende Therapie mit Schilddrüsenhormon überregional gesehen nicht einheitlich durchgeführt wird.

Diagnostik

Bei der Struma maligna sind anamnestisch-klinische Hinweise im Tumorfrühstadium spärlich und uncharakteristisch oder fehlen überhaupt. Klassische Malignitätskriterien wie Heiserkeit, derbe unverschiebliche Struma, zervikale Lymphknoten und lokale oder ausstrahlende Schmerzen sind Spätzeichen und somit zur Früherfassung ungeeignet. Die Diagnostik konzentriert sich somit primär auf Szintigraphie und Feinnadelpunktion. Wie die vorliegende Untersuchung zeigt, ist bei einem Großteil der Fälle eine präoperative Szintigraphie durchgeführt worden, deren Aussagewert jedoch durch folgende Ergebnisse eingeschränkt wird:

1. Von 120 auswertbaren Szintigraphiebefunden wurden 12,5 % (n = 15) als unauffällig beschrieben, während die histologische Diagnostik papillär differenzierte (n = 11) oder anaplastische (n = 4) Karzinome ergab. Fast drei Viertel (73 %, 8/11) der szintigraphisch als unauffällig beschriebenen Schilddrüsen enthielten okkulte Karzinome (davon 3 multifokale, Stadium pT3), der Rest befand sich im Stadium pT2 (1 mal) bzw. pT4 (2 mal).

2. 46 Fälle ließen einen Vergleich präoperativer, radiologischer mit intraoperativer bzw. vom Pathologen ermittelter Tumorlokalisation zu: nur bei genau 50 % dieser Fälle (23/46) stimmten die jeweiligen Ergebnisse genau überein (vgl. Tab. 24).

Von Deckungsgleichheit kann also nur bei etwa zwei Dritteln (82/120) der Fälle gesprochen werden.

Gerade für die Endemiegebiete werden somit die kalten Knoten zu einem besonderen diagnostischen Problem: Degenerative und regressive Veränderungen, Zysten, inaktive benigne Adenome sowie Blutungs- und Entzündungsherde werden in Knotenkröpfen mit zunehmendem Alter der Patienten ebenso wie die Karzinome immer häufiger: Während der kalte Knoten in Nichtendemiegebieten in bis zu 30 % der Fälle Schilddrüsenmalignomen entspricht, sind in Kropfendemiezonen nur etwa 6 % der kalten Knoten bösartig, weshalb man hier unter Umständen bis zu 20 % der Bevölkerung nur wegen des Vorliegens eines asymptomatischen Befundes operieren müßte (STEINER et al., 1981). Die Angaben über die Malignomhäufigkeit in nichtspeichernden Bezirken der Schilddrüse divergieren jedoch erheblich, je nach geographischer Region und je nach gehandhabten Selektionskriterien zur Operation: je großzügiger die Operationsindikation, umso niedriger wird die Malignomrate kalter Knoten, trotz steigender Malignominzidenz (LADURNER u. ZECHMANN, 1982).

Was die Lokalisation des Tumors betrifft, so stellte auch GEORGII (1977) fest, daß nur 73 % der Karzinome tatsächlich den suspekten kalten Knoten entsprachen; LADURNER und ZECHMANN (1982) gelang in einer retrospektiven Untersuchung nur bei 81 % ihrer Fälle die eindeutige Zuordnung der Karzinome zum kalten Knoten, und nur 89 % der Tumoren waren in der verdächtigen Schilddrüsenseite gelegen, was einer Quote von 11 - 19 % Zufallsbefunden entspricht.

Gerade die Unsicherheit bei der Interpretation szintigraphischer Befunde wie z.B. die Inkongruenz szintigraphischer und pathologisch-anatomischer Befunde rechtfertigt die Forderung nach einer weiteren, allerdings auch unterschiedlich aussagekräftigen Untersuchungsmethode,

der Feinnadelpunktionszytologie:

Die Ergebnisse der Feinnadelpunktionen vorliegender Untersuchung bewegen sich mit 82 % richtig positiven und 16,4 % falsch negativen Befunden durchaus im Rahmen der aus anderen Veröffentlichungen zu erhaltenden Daten, wobei allerdings z.T. auch sehr weit divergierende Werte einer Erklärung bedürfen: So berichtet RÖHER 1981 über Angaben in der Literatur von 1 % bis 60 % falsch negativer Punktionsergebnisse; in eigenen Untersuchungen finden sich dazu folgende Häufigkeiten: PEDIO (1977) 6,6 %, LADURNER u. ZECHMANN (1982) 24 %, BEITINGER (1977) 24 % falsch negative Befunde. Wesentlich weniger stark divergieren die richtig positiven Punktionsergebnisse: Angaben in der Literatur bei DREXLER (1979) bewegen sich zwischen 80 und 90 %, LADURNER u. ZECHMANN (1982) berichten über 92 %, BEITINGER (1977) über 72 % richtig positive Befunde.

Übereinstimmend sehen die meisten Autoren die Ursache häufiger falsch negativer Befunde nur zum Teil in der Zytologie selbst begründet: Problematisch ist offenbar, wie auch aus der eigenen Untersuchung hervorgeht, die Abgrenzung follikulär differenzierter Karzinome von atypischen, aber benignen Adenomen, während sich undifferenzierte und papilläre Tumoren in der Regel eindeutig zu erkennen geben. Aber bereits hier machen sich methodisch-technische Schwierigkeiten bemerkbar. In der vorliegenden Untersuchung beschreibt ein Großteil falsch negativer Befunde Punktionen von differenzierten Tumoren früherer Tumorstadien (überwiegend papillärer Karzinome). 17 % falsch negativer Befunde (n = 4) von 23 Feinnadelpunktionsergebnissen bei follikulären Karzinomen betrafen die Stadien pT2 (2 mal) und pT1 (1 mal); von 31 % (7/22) falsch negativ punktierten papillären Karzinomen fielen 4 Fälle in das Stadium pT2 und je ein Fall in die Stadien pT1, 3 und 4 (vgl. auch Tab. 25). Bei der zytologischen Untersuchung der oft

multinodösen, endemischen Struma, der häufigen Größeninkongruenz von Karzinom und kaltem Knoten und dem relativ großen Anteil der gar nicht in den kalten Knoten lokalisierten Karzinome wird der Stellenwert der Zytologie nach Feinnadelpunktion im Strumaendemiegebiet sicher niedriger sein als in ausreichend mit Jod versorgten Regionen, wo überwiegend Patienten mit solitären oder zumindest gut abgrenzbaren Knoten in kleinen Strumen zur Untersuchung kommen.

Im Vergleich zu den ersten beiden wichtigen Diagnoseverfahren Szintigraphie und Zytologie nach Feinnadelpunktion tritt die präoperative Histologie etwas in den Hintergrund: Nur 10 von 155 Patienten unterzogen sich einer präoperativen histologischen Untersuchung, die sich im Wesentlichen auf die Bewertung exzidierter Lymphknotenmetastasen vorwiegend papillärer Karzinome erstreckte. Da Lymphknotenbeteiligung in der Regel fortgeschrittenes Tumorstadium und - zumindest bei den undifferenzierten, aber auch follikulär differenzierten Tumoren - auch schlechtere Prognose bedeutet, gehört ihre Erkennung somit nicht mehr zur eigentlichen Frühdiagnostik. Der Stellenwert der Lymphknotenbeteiligung bei papillären Karzinomen wird im Abschnitt "Prognose" eigens diskutiert.

Um nun auch bei ungünstigen diagnostischen Bedingungen im Endemiegebiet zu einer Operationsindikation zu gelangen, haben LADURNER und ZECHMANN (1982) folgende Risikofaktoren zusammengefaßt, bei deren Gegenwart mit erhöhter Malignominzidenz zu rechnen ist, insbesondere auch bei zusätzlichen anamnestischen Hinweisen wie plötzlichem Kropfwachstum oder Kropfwachstum unter Suppressions- bzw. Rezidivprophylaxe:

- kalte Solitärknoten
- multiple kalte Knoten
- kalte Knoten bei Patienten <20 und >60 Jahren

- kalte Knoten in Rezidivstrumen
- kalte Knoten bei Patienten mit Bestrahlungsanamnese im Kopf-Hals-Bereich

Einen weiteren wichtigen Bestandteil der Diagnostik bei Struma-maligna-Patienten stellt die intraoperative Schnellschnittuntersuchung dar. 85,5 % (59/69) unserer verwertbaren Befunde über durchgeführte Schnellschnittuntersuchungen waren richtig positiv, nur 5,8 % (4/69) falsch negativ. 3 dieser 4 Präparate hatten sich bei genauer histologischer Aufarbeitung als papilläre Mikrokarzinome erwiesen. Von 6 (8,7 % v.69) in der intraoperativen Untersuchung als unklar bezeichneten Fällen waren 5 follikuläre und 1 papilläres Karzinom(e) beschrieben. Hier wird die auch von anderen Autoren (EGLI, 1980) beobachtete Schwierigkeit deutlich, daß follikuläre Karzinome auch bei Vorliegen von schweren Atypien und Kernpolymorphien oft nicht von follikulären Adenomen unterschieden werden können, solange Kapsel- und Gefäßeinbrüche als Zeichen infiltrativen Wachstums nicht eindeutig nachgewiesen werden können.

Da in der vorliegenden Untersuchung kein Fall beobachtet werden konnte, wo bei einem unauffälligen Paraffinbefund ein vorausgehender Schnellschnitt Malignität angezeigt hätte, erhält die Schnellschnittuntersuchung eine Spezifität von 1,0. Mit 4 falsch negativen Ergebnissen ergibt sich für die Schnellschnittdiagnostik unter Einbeziehung der 6 bei nachträglicher Revision eindeutig als maligne erkannten Befunde eine Sensitivität von 0,94 % (65/65 + 4) und damit eine sehr gute Empfindlichkeit.

Wie auch bei den Feinnadelpunktionen, so hat auch bei den Schnellschnitt-Untersuchungen neben der Histologie die Tumorgröße einen wichtigen Einfluß auf die Rate falsch negativer Untersuchungsbefunde. 3 der oben erwähnten 4 falsch negativen Befunde waren sog. okkulte oder Mikrokarzinome und somit kleiner oder gleich 15 mm.

Die intraoperative Früherfassung maligner Entartung wird durch die oft gleichzeitig vorliegenden, zum Teil über faustgroßen, multinodösen Knotenkröpfe somit zusätzlich erschwert. Diese Situation kann zumindest teilweise durch folgende zwei Möglichkeiten günstig beeinflußt werden: Zum Einen erreichen die Mikrokarzinome in vielen Fällen erst gar keine klinische Relevanz (BONDESON u. LJUNGBERG, 1981; GEMSENJÄGER, 1978; ITO et al., 1980; CRILE, 1982), und zum Andern erhöht sich laufend die Rate der sogenannten Zufallsbefunde, da dem möglichen Vorkommen kleiner Karzinome bzw. früher Tumorstadien zunehmende Aufmerksamkeit zugedacht wird.

Therapie

Therapie der ersten Wahl in dieser Untersuchung bestand in der chirurgischen Resektion, wobei - wie im vorhergehenden Abschnitt bereits angedeutet - zum Teil der histologische Befund den Umfang und die Radikalität der Operation mitbestimmt hatte. Je nach den gegebenen Voraussetzungen (intraoperative Schnellschnittdiagnose) wurden 70 % der malignen Strumen in einer Sitzung operiert; der andere Teil der Patienten mußte sich nach meist subtotaler Strumektomie einer Nachresektion unterziehen. Der weitaus größte Teil (85 - 89 %) der follikulär differenzierten, anaplastischen und medullären Karzinome wurde total thyreoidektomiert, lediglich bei den papillären Karzinomen war der Eingriff bei 42 % der Fälle (n = 24) auf die subtotale Resektion beschränkt: Bei diesen Karzinomen hatte es sich ausschließlich um auf die Schilddrüse beschränkte, frühe Tumorstadien gehandelt: pT1: n = 7, pT2: n = 14 und pT3: n = 3. Bei 8 Patienten mit totaler Thyreoidektomie und papillärem Karzinom hatte der Chirurg eine neck-dissection für indiziert gehalten; auch hier hatte der Lokalbefund den fortgeschrittenen Zustand bezeichnet. 18 Patienten konnten nur noch palliativ reseziert werden: 14 anaplastische, 2 papilläre,

1 follikuläres und 1 medulläres Karzinom(e).

Hier zeichnet sich wieder ein deutlicher Nachteil der Endemiegebiete ab: Die Schilddrüsenkarzinome in Endemiegebieten erreichen durch die langjährige Gewöhnung der Patienten an ihren Kropf bis zur Diagnosestellung wesentlich höhere Tumorstadien als in anderen Regionen. So haben RICCABONA und UNTERKIRCHER 1981 nach längerer Jodsalzprophylaxe im Tiroler Endemiegebiet eine relative Zunahme prognostisch günstigerer Tumorformen und -stadien im Vergleich zu früheren Jahren und im Einklang mit der derzeitigen Situation in kropffreien Regionen beschrieben. Aus diesem Grunde unterscheiden sich auch die einzelnen Therapiekonzepte hinsichtlich Radikalität und Nachbehandlung (CRILE, 1982; DURIE et al., 1981; LADURNER u. ZECHMANN, 1982; BREAUX u. GUILLAMONDEGUI, 1980; HARADA et al., 1981; LANGER et al., 1980; CADY, 1981; MAZZAFERRI u. YOUNG, 1981): Chirurgen und Pathologen in kropffreien Regionen können bedeutend zurückhaltender bzw. großzügiger vorgehen, nur Einzelfälle mit großen Primärtumoren sollen hier ausnahmsweise die totale Thyreoidektomie erfordern: Papilläre Karzinome können als ganze Tumoren entfernt werden, prophylaktischer neck-dissection wird keine Bedeutung beigemessen; kleine follikuläre Karzinome werden durch Lobektomie, die größeren durch subtotale Tyhreoidektomie entfernt (WANEBO et al., 1981; FARRAR et al., 1980; HARADA et al., 1981). Wie das kasuistische Beispiel (3.8.1.) dieser Untersuchung zeigt, hat der Versuch der subtotalen Resektion eines follikulären Karzinoms in einem Strumaendemiegebiet nach 7 Jahren bereits doch zur Metastasierung geführt, was bei Operation in einem früheren Tumorstadium resp. durch radikaleres Vorgehen in späterem Zustand unter Umständen vermeidbar gewesen wäre.

Als postoperative Therapie kamen für unsere Patienten im Wesentlichen die suppressive Hormonsubstitution, die Radiojodtherapie oder die externe Nachbestrahlung

in Frage, wobei auch bei häufig fehlender anamnestischer Angabe davon auszugehen ist, daß grundsätzlich alle thyreoidektomierten Patienten hormonell substituiert bzw. supprimiert worden sind. 15 Patienten mit differenzierten Karzinomen (15 von 103 F.) wurden ausschließlich mit Schilddrüsenhormon nachbehandelt, wobei 4/5 (81 %) dieser Karzinome in niederen Tumorstadien (pT1 und pT2) zur Operation gekommen waren: Es handelte sich um 8 follikuläre Karzinome der Stadien pT1 (1 mal), pT2 (6 mal) und pTx (1 mal) und 7 papilläre Karzinome der Stadien pT1 (2 mal), pT2 (3 mal), pT3 (1 mal) und pT4 (1 mal). Für die Patienten mit undifferenzierten Karzinomen bot sich dank deren relativ hoher Strahlensensibilität zusätzlich zur Hormonsubstitution die externe Bestrahlung an. Da undifferenzierte und medulläre Tumoren aus pathophysiologischen Gründen (fehlende Jodspeicherung) für die Radiojodtherapie nicht in Frage kommen, blieb diese Therapieform im Wesentlichen den Patienten mit follikulären und papillären Karzinomen und deren Metastasen vorbehalten, wobei die Behandlung im Regelfall mit Hormonsubstitution und bei etwa 27 % der Patienten mit externer Bestrahlung kombiniert war. So wurde bei insgesamt ca. 60 % der untersuchten Fälle (n = 135) angestrebt, jodspeicherndes Schilddrüsen-, Tumor- und/oder Metastasengewebe mit ^{131}J zu zerstören.

Leider wird in der Literatur auch bezüglich der postoperativen Therapie oft zu wenig - wenn überhaupt - ausdrücklich zwischen Endemie- und Nichtendemiegebieten unterschieden, so daß sich auf den ersten Blick eine recht heterogene Vielfalt von Therapiekonzepten bietet, die sich schließlich als nahezu unvereinbar zu erweisen scheinen. Erst bei näherem Hinsehen lassen sich zwei große Gruppen herauskristallisieren, deren einzige Gemeinsamkeit in der postoperativen, suppressiven Hormonsubstitution als wichtiger Voraussetzung kurativer Therapie und günstiger Prognose besteht (CRILE, 1982; BIERSACK et al., 1981;

WANEBO, 1981; MAZZAFERRI u. YOUNG 1981), Für die Nicht-endemiegebiete, deren histologisches Verteilungsmuster stark zugunsten der differenzierten und meist auch der papillären Karzinome verschoben ist (WANEBO (1981) fand unter 193 Fällen mit primärem Schilddrüsenkarzinom für eine Untersuchung zu wenig follikuläre Formen), gilt somit - auf einen etwa gemeinsamen Nenner gebracht - folgendes Konzept; Nach einer immer mehr zurückhaltenden, operativen Therapie werden die Patienten grundsätzlich lebenslang hormonell substituiert und supprimiert, und jodspeicherndes Restgewebe sowie evtl. vorhandene Metastasen werden mit Radiojod eliminiert (MAZZAFERRI u. YOUNG, 1981; BREAUX u. GUILLAMONDEGUI, 1980; BEIERWALTES et al., 1982; BUCKWALTER et al., 1981). Routinemäßig eingesetzte externe Bestrahlung zeigte hier z.T. sogar nachteilige Auswirkungen auf den Verlauf; risikoarme Patienten (jünger als 40 Jahre, mit isoliertem, nicht invasivem Tumor kleiner als 1,5 cm) erhielten sogar nur die subtotale Thyreoidektomie mit hormoneller TSH-Suppression (MAZZAFERRI u. YOUNG, 1981). Autoren mit fast ausschließlich papillärem Anteil ihres Krankenguts konnten auch mit postoperativer Radiojodresektion keine Verbesserung der Überlebensraten erzielen (WANEBO, 1981). In den Endemiegebieten, die einen hohen Anteil undifferenzierter Karzinome aufweisen, umfaßt das Therapieprogramm neben der möglichst totalen chirurgischen Resektion von Schilddrüsen- und Tumorgewebe eine (fast einheitlich obligate) Radiojod-Behandlung, sowie die hochdosierte Hormon-Therapie. Anaplastische Karzinome und invasive bzw. metastasierende differenzierte Tumoren werden zusätzlich einer perkutanen Strahlentherapie unterzogen (BIERSACK, 1981; KRISCH et al., 1980; RICCABONA u. UNTERKIRCHER, 1981; GEMSENJÄGER, 1978). Allerdings konnte GLANZMANN 1977 bereits zeigen, daß in Bezug auf die Überlebensrate als auch auf die Häufigkeit lokaler Rezidive die Kombination einer konservativen Chirurgie (einseitige extrakapsuläre Thyreoidektomie,

Exzision klinisch befallener Lymphknoten und keine prophylaktische neck-dissection) mit Radiojodelimination der Restschilddrüse und perkutaner Bestrahlung des Halses und des oberen Mediastinums der radikalen Chirurgie (Totale Thyreoidektomie und prophylaktische neck-dissection) bei wesentlich geringerer Morbidität gleichwertig war. Dies könnte epidemiologisch gesehen bereits eine Folge der in der Schweiz seit mehreren Jahren erfolgreich eingeführten Jodsalzprophylaxe sein, da sich damit offenbar das Spektrum der histologischen Tumorarten bei gleichzeitiger Reduktion knotiger Kolloidstrumen und fortgeschrittener Tumorstadien zu den sich biologisch relativ gutartiger verhaltenen Formen hin verschiebt.

In Regionen mit relativ hohem Anteil undifferenzierter Karzinome wird seit längerer Zeit mit wechselndem Erfolg die chemotherapeutische Intervention erprobt (Lit. b. KRISCH et al., 1980). Eine deutliche Verlängerung rezidivfreien Überlebens (zwischen 14 und 73 Monaten) konnten DURIE et al., (1981) mit einer Viererkombination (Adriamycin, Alkeran, Onkovin und Blenoxan) in Verbindung mit Radiojod- und BCG-Immuntherapie bei 75 Patienten erreichen. Die zytostatische Therapie bei den 3 Patienten der vorliegenden Untersuchung konnte bei dem jeweils weit fortgeschrittenen Tumorstadium (pT4) keine nachweisbare Hilfe mehr bringen.

Verlauf

Zweieinhalb Jahre nach dem Beobachtungszeitraum von 1976 - 80 wurde das Patientengut auf postoperativ aufgetretene Rezidive und Metastasen hin untersucht, ein eventuelles Ableben dokumentiert und, falls möglich, die Todesursache und zum Todeszeitpunkt bekannte Rezidive und/oder Metastasen festgehalten.

Dabei zeigte sich, daß von den Patienten mit follikulärem Karzinom mehr als ein Viertel (27,5 %, 11/40) nach einer ungefähren mittleren Latenzzeit von 2,5 Jahren ein Lokalrezidiv entwickelt hatte. 9 dieser 11 Patienten waren vorher in einer einzigen Sitzung oder per Nachresektion total thyreoidektomiert worden, 2 wurden nur subtotal reseziert. Ein Drittel der Patienten mit undifferenziertem Karzinom (33 %, 7/21) zeigte nach sehr viel kürzerer Zeit, nämlich im Mittel etwa 3,5 Monate, ein Lokalrezidiv: In 4 Fällen war nur eine Palliativ-Resektion möglich gewesen, 3 Patienten waren total thyreoidektomiert worden. Alle 43 Patienten mit papillärem Karzinom sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes rezidivfrei geblieben.

Bei 22 % (34/155) der Patienten waren zum Operationszeitpunkt bereits Lymphknotenmetastasen bekannt, die in über der Hälfte der Fälle (56 %, 19/34) zu papillären Karzinomen gehörten. Somit hatte genau ein Drittel (33 %, 19/57) aller papillären Karzinome bereits zum Operationszeitpunkt bekannte Lymphknotenmetastasen.

10 Fälle mit postoperativ - davon bei 6 Patienten mit pap. Ca erstmals - aufgetretenen Lymphabsiedlungen waren sogar zu 90 % (n = 9) papilläre Karzinome: Ein großer Teil (44 %, 19 + 6/57) aller papillären Karzinome hatte somit prä- oder postoperative Lymphknotenmetastasen entwickelt.

Zum Operationszeitpunkt gesicherte Organmetastasen (14,4 %, 21/146) fanden sich fast ausnahmslos in Lunge und Knochen und entstammten mit abnehmender Häufigkeit anaplastischen (n = 9), papillären (n = 7) und follikulären (n = 5) Karzinomen. Die Primärtumoren dieser hämatogenen Metastasen befanden sich zum Operationszeitpunkt in folgenden Tumorstadien (Tab. 46):

	fol	pap	ana
pT1	1	-	-
pT2	3	1	-
pT3	1	3	2
pT4	-	3	5
pTx	-	-	2

Tab. 46: Stadien der Primärtumoren mit zum Operationszeitpunkt bekannten, hämatogenen Metastasen

Dies könnte bedeuten, daß follikuläre Karzinome bezüglich des Tumorstadiums relativ früh hämatogen metastasieren, während andererseits bei papillären und - noch deutlicher - bei anaplastischen Karzinomen festgestellte Fernmetastasen auf bereits weiter fortgeschrittene Tumorstadien hindeuten.

Postoperativ zeigte sich, daß zwar Lunge, Knochen und Lymphknoten die insgesamt dominierenden hämatogenen Absiedlungsorgane darstellen, aber die papillären Karzinome weiterhin die regionären Lymphknoten bevorzugen, während in zunehmendem zeitlichen Abstand zur Operation follikuläre und undifferenzierte Tumoren in die Lunge zu streuen beginnen. So zeigte sich auch unter den papillären Karzinomen mit zunehmender follikulärer Differenzierung eine stärkere Tendenz zur Absiedlung in Lunge und Knochen (vgl. Tab. 35 a): 3 hämatogen metastasierende Fälle mit papillärem Karzinom (33 % von n = 9) waren ausschließlich papillär differenziert, während bei den anderen 6 Fällen (66 % von n = 9) eine mehr oder weniger weit gehende follikuläre Differenzierung zu beobachten war. Möglicherweise zeigt sich damit bei hämatogen metastasierten papillären Karzinomen eine Abhängigkeit vom follikulären

Differenzierungsgrad. Die Verteilung der Tumorstadien zeigte außer einer bereits oben erwähnten Verschiebung zu den fortgeschritteneren Stadien keine Auffälligkeiten: Jeweils 3 der 9 Fälle hämatogen metastasierter papillärer Karzinome wurden den Stadien pT2, pT3 und pT4 zugeteilt.

Insgesamt haben etwa 30 % der Karzinome postoperativ lymphogene oder hämatogene Metastasen gesetzt, wobei papilläre Karzinome mit Abstand am häufigsten die regionären Lymphknoten, und follikuläre sowie anaplastische Karzinome die Lungen bevorzugt haben.

BIERSACK und Mitarbeiter (1981) stellten bei ihren Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in 29 % der Fälle nach 2 - 3 Jahren Rezidive und Metastasen fest, was auch dem von RUSSEL et al. (1975) mitgeteilten Anteil von 35 % (meist innerhalb von 5 Jahren) nahekommt.

BEIERWALTES et al. (1982) beobachteten bei 39 % eines Kollektivs von 103 gut differenzierten Karzinomen im Mittel nach 7,4 Jahren eine Fernmetastasierung.

Insgesamt bewegt sich die Inzidenz außerhalb des Halsbereiches aufgetretener Fernmetastasen zwischen 10 und 50 % (Lit. b. BEIERWALTES et al., 1982), wobei die Neigung zum Rezidiv bzw. zur Metastasierung und der zugehörige Ausbreitungsmodus vom histologischen Typ und dem Stadium des Primärtumors bestimmt werden: Papilläre Karzinome rezidivieren eher lokal und metastasieren in den Halsbereich, follikuläre Karzinome verbreiten sich bei gelegentlichen Lokalrezidiven in der Regel hämatogen (WANEBO et al., 1981).

In der vorliegenden Untersuchung sind fast alle (31 von 33, 94 %) der gestorbenen Patienten mit bekannter Todesursache an den unmittelbaren Folgen ihres Schilddrüsenkarzinoms gestorben. Herz-Kreislauf-Versagen, Tumorkachexie und Tumoranämie waren die bedeutendsten

Todesursachen. Als häufigste direkte Todesursache erscheint in der Literatur die Trachea-Obstruktion durch den Primärtumor, gefolgt von respiratorischer Insuffizienz durch Lungen- und Mediastinalmetastasen (Lit. b. HARADA et al., 1981). Von 48 im Beobachtungszeitraum Verstorbenen war bei 31 (65 %) zum Zeitpunkt des Todes ein Lokalrezidiv und/oder eine Metastasierung bekannt; die einzelnen histologischen Tumortypen waren dabei etwa gleich häufig vertreten. Das lokale Rezidiv nach inadäquater Resektion wird von einigen Autoren trotz statistisch günstigen Spontanverlaufs bei papillären Karzinomen für einen möglichen tödlichen Ausgang verantwortlich gemacht (HEITZ et al., 1976, TOLLEFSEN et al., 1964). Schon HIRABAYASHI und LINDSAY (1961) berichteten, daß von 10 - 15 % der an papillärem Karzinom Verstorbenen bei den meisten zum Todeszeitpunkt ein unkontrolliertes Lokalrezidiv gefunden werden konnte; über das Stadium dieser Tumoren bei Primäroperation konnten jedoch keine näheren Angaben gefunden werden.

5. Zusammenfassende Schlußfolgerung

Im Pathologischen Institut der Universität München - im bayerischen Strumaendemiegebiet - wurden unter 190 634 Eingangsfällen der Jahre 1976 - 80 3615 Schilddrüsenpräparate bearbeitet, von denen sich 4,6 % (n = 165)als Malignome erwiesen haben. 155 dieser Malignome wurden als primär von der Schilddrüse ausgehende Karzinome hinsichtlich Pathologie, Anamnese, Diagnostik, Therapie und Verlauf eingehender untersucht.

Epidemiologie, Histologie und Prognose:
Bayern zählt mit 32 % Kropfhäufigkeit (bei Rekruten ermittelt) zu den Jodmangelendemiegebieten. Wenn auch insgesamt keine Korrelation zwischen Strumahäufigkeit und Schilddrüsenkarzinom-Inzidenz zu bestehen scheint, so zeigen sich für das Endemiegebiet doch einige Besonderheiten. Im Vergleich zu ausreichend mit Jod versorgten Regionen, wo fast ausschließlich differenzierte und zudem vorwiegend papilläre Karzinome in niedrigen Tumorstadien und in nahezu unveränderten Schilddrüsen operiert werden, erreichen im Endemiegebiet vorherrschend follikuläre bzw. undifferenzierte Karzinome in zumeist multinodösen, großen und regressiv veränderten Knotenstrumen oft weit fortgeschrittene Tumorstadien mit entsprechend schlechter Prognose. Im Münchner Material von 1976 - 80 ließ sich nun bezüglich der Histologie folgender Gestaltwandel beobachten: Während zwischen 1960 und 1975 noch die follikulären (45 %) und anaplastischen Karzinome (26 %) die papillären mit nur 24 % überwogen hatten, zeigten letztere in der vorliegenden Untersuchung von 1976 - 80 einen nunmehr dominierenden Anteil von 35 %. Follikuläre Tumoren waren auf 32 %, die undifferenzierten auf 22 % zurückgegangen.

Das für benigne Strumen fast charakteristische Geschlechtsverhältnis von 4,3 Frauen zu 1 Mann verschiebt sich bei den Malignomen mit 2,8 : 1 zu ungunsten der Männer.

Das mittlere Erkrankungsalter für follikuläre Karzinome (55,6 J.) lag nur wenig über dem allgemeinen Durchschnitt (52,1 J.), während Patienten mit undifferenziertem Karzinom im Mittel 12,4 Jahre älter waren. Die zweigipflige, relativ flache Altersverteilung der papillären Karzinome ist auffallend zu den jüngeren Jahrgängen hin verschoben (mittl. Erkrankungsalter zum Operationszeitpunkt: 47,3 J.)

Fast die Hälfte (47 %) der Karzinome kam erst im Tumorstadium pT4 zur Operation; dabei fielen die anaplastischen Karzinome mit 88 % im Stadium pT4 befindlicher Tumoren am nachhaltigsten ins Gewicht. 4/5 dieser Patienten hatten auch histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen. Aber auch die differenzierten Tumoren waren mit 39 % pT4 (foll. Ca) bzw. 30 % (pap. Ca) zum Teil schon weit fortgeschritten.

Die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms hängt im Wesentlichen ab von Histologie, Tumorstadium, Alter und Geschlecht. Nach aktuarischer Berechnung haben nur 63 % von 153 Patienten 5 Jahre überlebt: Schlechteste Prognose haben mit Abstand die anaplastischen Karzinome (8 % 5-Jahres-Überlebensrate); es folgen die follikulären mit 60 %; entscheidende Verbesserung des allgemeinen Durchschnitts bewirkt der Anteil an papillären Karzinomen mit 91 % 5-Jahres-Lebenserwartung. Männer haben - bis auf wenige Ausnahmen - mit 59 % die schlechtere Prognose gegenüber den Frauen mit 64 % 5-Jahres-Überlebensrate. Auf das Alter zum Operationszeitpunkt bezogen haben Patienten, die jünger sind als 40 Jahre, bereits erheblich bessere Überlebenschancen.

Mit von größter Bedeutung für die Prognose der Struma maligna im Endemiegebiet erscheint das Tumorstadium: Alle Patienten des Stadiums pT1 erhielten eine 5-Jahres-Lebenserwartung von 100 %, von den Patienten mit organüberschreitendem Wachstum waren jedoch nach 5 Jahren nur noch 50 % am Leben.

Wider Erwarten spricht Lymphknotenbefall nicht generell für eine schlechtere Lebenserwartung. Patienten mit histologisch nachgewiesenen, regionären Lymphknotenmetastasen papillärer Karzinome hatten 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 84 %, während die Prognose für Karzinome mit dem Merkmal No mit 67 % deutlich getrübt war.

Anamnestisch war zu erfahren, daß sich die meisten Patienten über viele Jahre hinweg an ihren Kropf erinnern konnten und z.T. vor der Struma-maligna-Operation noch eine zusätzliche Vergrößerung der Schilddrüse bemerkt hatten. Die Beobachtungen, daß Patienten mit follikulären Karzinomen auch die längsten Krankengeschichten aufwiesen, fast doppelt so häufig wie die anderen Tumortypen wegen benigner Rezidivstruma voroperiert waren, und mehr als 4/5 der beschriebenen Karzinome mit einer benignen Kolloidstruma vergesellschaftet waren, lassen eine kausalpathogenetische Beziehung zwischen chronisch-thyreotroper Stimulation und Karzinomentwicklung in Frage kommen. In diesem Zusammenhang wird auch die in der vorliegenden Untersuchung bei 25 % der anaplastischen Karzinome beobachtete Entdifferenzierung langjährig bestehender, vorwiegend follikulärer Tumoren diskutiert. Von ätiopathogenetischer Bedeutung sind ferner 6 Fälle (4 % von 155) mit vorausgegangener Bestrahlung der Kopf-Hals-Region wegen ausnahmslos gutartiger Vorerkrankungen.

Die Diagnostik konzentrierte sich im Wesentlichen auf Szintigraphie, Feinnadelpunktionszytologie und intraoperative Schnellschnitt-Untersuchungen. Die Aussagekraft der in 120 Fällen statistisch verwertbaren Szintigraphiebefunde muß jedoch etwas eingeschränkt werden: 18,3 % der Szintigraphieergebnisse erwiesen sich als falsch negativ (ein Drittel dieser Fälle (n = 7) hatte nur warme Knoten), und genau die Häfte der szintigraphisch und pathologisch-anatomisch verglichenen Befunde (n = 46) waren inkongruent. 43 % unserer Patienten erhielten eine in 82 % richtig positive und in 16,4 % falsch negative Feinnadelpunktion mit zytologischer Untersuchung, die besonders bei papillären Karzinomen in niederen Tumorstadien ihr Ziel verfehlte. Die intraoperativen Schnellschnitt- Untersuchungen (bei 69 von 165 Operationen) erwiesen sich in 85,5 % als richtig positiv, in 5,8 % als falsch negativ und in 8,7 % als ursprünglich unklar. Unter Verwendung der bei Revision der Präparate gewonnenen Daten ergibt sich somit eine Spezifität von 1,0 und eine Sensitivität von 0,94 (65 richtig positive von insgesamt 69 Befunden). Auch in der Schnellschnittdiagnostik nimmt die Tumorgröße einen erheblichen Einfluß auf die Treffsicherheit. Schwierigkeiten bereitet vorwiegend die Abgrenzung follikulärer Adenome mit schweren Atypien und Kernpolymorphien von hochdifferenzierten Karzinomen.

Für die intraoperativen Befunde in Synopsis mit der späteren histologischen Aufarbeitung lassen sich folgende Punkte zusammenfassen: Follikuläre und undifferenzierte Karzinome kommen häufiger in großen Knotenkröpfen vor, während papilläre Tumoren auch in nahezu unveränderten Schilddrüsen und eher in früheren Stadien, oft aufgrund von Halslymphknotenvergrößerungen gefunden werden. Folgende Beobachtungen relativieren die Bedeutung der intraoperativen Orientierung am Lokalbefund in multinodösen Knotenstrumen: Es fanden sich

1. 7 Zufallsbefunde (kein präop. Malignitätsverdacht, 3 foll. Ca im Stadium pT2, 4 pap. Ca im Stadium pT1 (3 mal) und pT2 (1 mal);

2. 5 Fälle mit nicht übereinstimmender präoperativ vermuteter und histologisch ermittelter Tumorlokalisation (ausschl. pap. Ca der Stadien pT2 (3 mal), pT3 (1 mal) und pT4 (1 mal);

3. 33 Fälle mit multifokaler Entstehung, von denen intraoperativ nur 7 als solche erkannt werden konnten (s.u.);

4. 13 intraoperativ als organüberschreitend beschriebene Befunde, die histologisch den Stadien pT1 - 3 (vorw. pap. Ca) zugeordnet werden konnten.

Multifokale Entstehung wurde in 33 von 155 Fällen (21 %) nachgewiesen und betrifft die drei wichtigsten Tumortypen mit relativem Überwiegen der anaplastischen Karzinome (28 %, 10/36); außerdem nimmt der relative Anteil multifokal wachsender Karzinome im organüberschreitenden Stadium pT4 in der Reihenfolge pap. - foll. - anapl. Ca zu.

14 der 18 z.T. zufällig entdeckten sog. okkulten oder Mikrokarzinome (11,6 % v. 155) gehören zur papillären Gruppe (ein Viertel (24,6 %) aller 57 pap. Ca ist somit Mikro-Ca) und sind zum Teil an vergrößerten Lymphknoten mit topographischer Beziehung zur Schilddrüse aufgefallen.

Organmetastasen wurden präoperativ bei allen Tumortypen diagnostiziert (bei 14,6 % von 146 Pat.). Primärorgane hämatogener Absiedlung waren in erster Linie Skelett und Lungen. Die lymphogene Ausbreitung wird offenbar von den papillären Karzinomen bevorzugt: Ein Drittel dieser Patienten hatte prä- oder intraoperativ festgestellte Lymphknotenmetastasen.

Therapie, die je nach prä- und intraoperativen Voraussetzungen (z.B. Schnellschnittdiagnostik) als Solitäreingriff (70 % von 155 F.) oder subtotale Strumektomie mit Reintervention (26 % von 155 F.) durchgeführt wurde. 114 Patienten (73,5 % von 155) mußten aufgrund des histologischen Befundes oder des fortgeschrittenen Tumorstadiums (in 18 Fällen nur noch palliativ) total thyreoidektomiert werden, für 42 % der Fälle mit papillärem Karzinom schien sich die subtotale Resektion als ausreichend zu erweisen. Postoperativ wurden alle Patienten hormonell substituiert und supprimiert. Für differenzierte Karzinome papillären und follikulären Typs kam im Wesentlichen die Radiojodtherapie und für undifferenzierte Tumoren die externe Radiatio zur Anwendung.

Zweieinhalb Jahre nach dem Beobachtungszeitraum fand die Verlaufsuntersuchung statt. Postoperative Lokalrezidive entwickelte gut ein Viertel der follikulären (im Mittel nach 2,5 Jahren) und ein Drittel der anaplastischen Karzinome (nach 3,5 Monaten); alle papillären Karzinome sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes rezidivfrei geblieben. Während für postoperative Metastasen (bei 30 % aller Karzinome) bei follikulären und anaplastischen Neoplasien weiterhin Lunge und Knochen die primären Absiedlungsorgane darstellten, bevorzugten die papillären Karzinome auch hier die regionären Lymphknoten.

Schlußfolgerung

Abschließend bietet sich aufgrund der vorliegenden Ergebnisse für das Schilddrüsenkarzinom im bayerischen Strumaendemiegebiet folgendes Konzept:
Auch bei der beobachteten Tendenz zu relativ gutartigerem Verlauf des Schilddrüsenkarzinoms in den letzten Jahren und Annäherung an die Verhältnisse in ausreichend mit Jod versorgten Regionen sollte zur Sicherstellung einer optimalen endokrinen Stoffwechselsituation eine generelle Jodsalzprophylaxe angestrebt werden. Gerade in Struma-

endemiegebieten, wo davon auszugehen ist, daß viele, klinisch noch inapparente, kleine Karzinome über viele Jahre hinweg oft multifokal in knotigen Kolloidstrumen verborgen wachsen, sollte zunächst über die gezielte und zuverlässige Jodsalzprophylaxe für die kommenden Generationen die physiologische Ausgangsbasis saniert werden. Bereits bestehende Jodmangelstrumen sollten, der jeweiligen Stoffwechselsituation entsprechend, ausreichend mit Schilddrüsenhormon substituiert bzw. zur Unterdrückung chronischer TSH-Stimulation supprimiert werden. Unter den derzeit noch gegebenen Voraussetzungen des Jodmangelendemiegebietes sollte bei aufkommendem Malignitätsverdacht eine Knotenkropfes unbedingt die zytologische oder histologische Beurteilung angestrebt werden, da hier follikuläre, medulläre und anaplastische Karzinome nach derzeitigen Erkenntnissen die sofortige totale Thyreoidektomie mit entsprechender Nachbehandlung (Substitutions- resp. Suppressionstherapie, Radiojodtherapie und externe Radiatio) erfordern. Dann kann im Falle eines papillären Karzinoms unter Berücksichtigung der Risikofaktoren (LADURNER u. ZECHMANN, 1982; s.a. Abschnitt "Diagnostik"), der Risikogruppe (CADY et al., 1979; s.a. Abschnitt "Prognose") im nicht fortgeschrittenen Tumorstadium eventuell bewußt auf die totale Thyreoidektomie verzichtet werden.

6. Kurzzusammenfassung

Das mit ca. 1 % aller malignen Erkrankungen relativ seltene Karzinom der Schilddrüse kommt in Strumaendemiegebieten und in ausreichend mit Jod versorgten Regionen etwa gleich häufig vor. In Nichtendemiegebieten und Regionen mit ausreichender Jodsalzprophylaxe werden häufiger die prognostisch günstigeren papillären Tumorformen in nahezu unveränderten Schilddrüsen und vergleichsweise frühen Tumorstadien beobachtet, während in Endemiegebieten öfter das follikuläre und das überaus aggressiv wachsende anaplastische Karzinom in meist multinodösen Knotenstrumen und vorwiegend fortgeschrittenen Tumorstadien in der Regel viel zu spät entdeckt werden. Obwohl sich im Münchner Material von 1976 - 80 (155 primäre Malignome (4,3 %) von 3615 Schilddrüsenoperationen) mit einem Anteil von 35 % papillären, 32 % follikulären und 22 % undifferenzierten Karzinomen auch ohne generell eingeführte Jodsalzprophylaxe eine im Vergleich zu früheren Zeiträumen derselben Region deutliche Annäherung an die Verhältnisse in Nichtendemiegebieten abzeichnet, ist der Anteil an prognostisch ungünstigeren follikulären (5-Jahres-Überlebensrate nach aktuarischer Berechnung: 60 %) und anaplastischen (5-JÜR: 8 %) Karzinomen im Vergleich mit den papillären Neoplasien (5-JÜR: 91 %) immer noch zu hoch. Neben Histologie, Geschlecht und Alter besteht eine wichtige Abhängigkeit der Prognose vom Tumorstadium: Fast die Hälfte (47 %) der Karzinome kam erst im organüberschreitenden Stadium pT4 zur Operation. Für 33 Fälle (21 % von 155) konnte eine multifokale Entstehung nachgewiesen werden. Der Anteil der sog. okkulten bzw. Mikrokarzinome betrug 11,6 % (n = 18) von allen 155 Malignomen, während 24,6 % (n = 14) aller 57 papillären Karzinome in okkulter Form vorgelegen haben. 5,8 % falsch negative Schnellschnittuntersuchungen und 16,4 % falsch negative Feinnadelpunktionsergebnisse weisen u.a. hin auf die Schwierigkeiten der Tumordiagnostik in Strumaendemiegebieten.

7. Anhang

Histologische Klassifizierung der Schilddrüsengeschwülste nach der WHO 1974

I. Epitheliale Tumoren

A. Gutartige
1. follikuläres Adenom
2. andere

B. Maligne
1. follikuläres Carcinom
2. papilläres Carcinom
3. Pflasterzellcarcinom
4. undifferenziertes (anaplastisches) Carcinom
a) Spindelzelltyp
b) Riesenzelltyp
c) kleinzelliger Typ
5. medulläres Carcinom

II. Nichtepitheliale Tumoren

A. Gutartige

B. Maligne
1. Fibrosarkom
2. andere

III. Verschiedene Tumoren
1. Carcinosarkom
2. malignes Hämangioendotheliom
3. maligne Lymphome
4. Teratome

IV. Metastasen

V. Unklassifizierbare Tumoren

VI. Tumorartige Veränderungen

Schilddrüsen - Malignome
Postoperative Stadieneinteilung, pTNM
(UICC, 1979)

PT - Primärtumor

pTis Präinvasives Karzinom (Ca i. situ)

pTo Keine Evidenz für Primärtumor

pT1 Einzelner Knoten von 1 cm oder weniger im Durchmesser, überschreitet SD-Kapsel nicht

pT2 Einzelner Knoten von mehr als 1 cm Durchmesser, überschreitet SD-Kapsel nicht

pT3 Multiple Knoten (uni- oder bilateral) und/oder Isthmusknoten, keine Kapselüberschreitung

pT4 Tumor durchbricht die Schilddrüsenkapsel

pTx Minimalerfordernisse zur Bestimmung des Ausmaßes der Invasion liegen nicht vor.

Schilddrüsen - Malignome
Postoperative Stadieneinteilung, pTNM
(UICC, 1979)

pN - Regionäre Lymphknoten

pNo	Keine Evidenz für einen Befall der regionären Lymphknoten
pN1	Bewegliche, homolaterale regionäre LK-Metastasen
pN2	Kontralaterale, mediane oder bilaterale LK-Metastasen
pN3	Fixierte regionäre LK-Metastasen
pNx	Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären LK liegen nicht vor.

M - Fernmetastasen

Mo	Keine Evidenz für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
Mx	Minimalerfordernisse zur Feststellung von Fernmetastasen liegen nicht vor.

8. Literatur

1. Aldinger, K.A., N.A. Samaan, M. Ibanez, C.S. Hill: Anaplastic carcinoma of the thyroid. Cancer 41: 2267 - 2275 (1978)

2. Beaugié J.M, C.L. Brown, I. Doniach, J.E. Richardson: Primary malignant tumours of the thyroid: The relationship between histological classification and clinical behaviour, Br.J.Surg 63: 173 - 181 (1976), zit. in (86)

3. Beierwaltes, W.H., R.H. Nishiyama, N.W. Thompson, J.E. Copp, A. Kubo: Survival time and "cure" in papillary and follicular carcinoma with distant metastases: Statistics following University of Michigan therapy. H.Nucl.Med. 23: 561 - 568 (1982)

4. Beitinger, M.: Die Struma maligna, Med.Diss. München 1977

5. Biersack, H.J., M.Vogt, B. Helpap, R. Janson, W. Rau, C. Winkler: Zur Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms. Dtsch.med.WSchr. 160: 390 - 395 (1981)

6. Block, M.A.: Treatment of well-differentiated carcinoma. Cancer 7: 52 - 58 (1981)

7. Böcker, W.: Funktionelle Pathomorphologie der menschlichen Schilddrüsentumoren. Immunhistochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen. Veröffentlichungen aus der Pathologie, Heft 110. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York (1979), zi. in (86)

8. Böcker, W., H. Dralle: Morphogenese und histologische Entwicklung der blanden Struma, Therapiewoche 31: 1525 - 1538 (1981)

9. Börner, W., R. Eichner, C. Reiners, G. Ruppert, R. Schaffhauser, K. Seybold: Zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Therapiewoche 28: 9272 (1978), zit. in (8)

10. Bondeson, L., O. Ljungberg: Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmö, Sweden. Cancer 47: 319 - 323 (1981)

11. Breaux E.P., O.M. Guillamondegui: Treatment of locally invasive carcinoma of the thyroid: How radical? Amer.J. Surg.140: 514 - 517 (1980)

12. Bubenhofer, R., C. Hedinger: Schilddrüsenmalignome vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe. Schweiz.med. Wschr. 107: 733 - 741 (1977)

13. Buckwalter J.A., C.G. Thomas Jr: Selection of surgical treatment for well-differentiated thyroid carcinomas. Ann Surg. 1976: 565 - 578 (1972), zit. in (89)

14. Buckwalter, J.A., N.J. Gurll, C.G. Thomas Jr.: Cancer of the thyroid in youth. World J.Surg. 5: 15 - 25 (1981)

15. Cady, B., C.E. Sedgwick, W.A. Meissner and others: Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. Ann.Surg. 1984: 541 (1976), zit. in (54)

16. Cady, B., C.E. Sedgwick, W.A. Meissner, M.S. Wool, F.A. Salzman, J. Werber: Riskfactor analysis in differentiated thyroid cancer. Cancer 43: 810 - 820 (1979)

17. Cady, B.: Surgery of thyroid cancer. World J.Surg. 5: 3 - 14 (1981)

18. Clark, O.H.: TSH-Suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. Word J.Surg. 5: 39 - 47 (1981)

19. Cody, H.S., J.P.Shah: Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer. Amer. J.Surg. 142: 480 - 482 (1981)

20. Correa P. C. Cuello, H. Eisenberg: Epidemiology of different types of thyroid cancer. In: Hedinger C.E. (ed), Thyroid Cancer. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, p 81 (1969), zit. in (63)

21. Crile, G.: Diagnose und Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms. Klinik Journal 10: 18 - 25 (1982)

22. De Vesa S.S., D.T. Silverman: Cancer incidence and mortality trends in the United States 1935 - 1974. J.Natl.Cancer Inst. 60: 545 - 571 (1978), zit. in (41)

23. Drexler H., N. Freudenberg, K. Hasler: Follikuläres Schilddrüsenkarzinom, Med.Welt 30: 1361 - 1366 (1979)

24. Durie B.G.M., D. Hellman, J.M. Woolfeuden, R. O'Mara, M. Kartchner, S.E. Salmar: High risk tyhroid cancer. Cancer Clin.Trials 4: 67 - 73 (1981)

25. Egli, K.: Maligne Schilddrüsentumoren im Autopsiegut des Instituts für Pathologie der Universität Basel 1974 - 1978. Med.Diss. Basel 1980

26. Egloff, B.: Bösartige Geschwülste der Schilddrüse mit besonderer Berücksichtigung maligner Rezidive primär gutartiger Kröpfe. Schweiz.med.Wschr. 14: 424 - 430 (1961), zit. in (8)

27. Farrar, W.V., M. Cooperman, A.g. James: Surgical Management of papillary and follicular carcinoma of the tyhroid. Ann.Surg. 192: 701 - 704 (1980)

28. Florack, G., R. Sailer, W.van der Horst: Das sogenannte Onkozytom der Schilddrüse. Dtsch.med.Wschr. 105: 983 - 987 (1980)

29. Franssila, K.O.: Value of histologicsclassification of thyroid cancer. Acta path.microbiol. scand. Sect A. 225: 5 - 76 (1971)

30. Franssila, K.O.: Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? Cancer 32: 853 - 863 (1973)

31. Franssila, K.O.: Prognosis in thyroid carcinoma. Cancer 36: 1138 - 1146 (1975)

32. Franssila, K.O., E. Saxen, L. Teppo, O. Bjarnason, H. Tulinius, T. Normann, N. Ringertz : Incidence of different morphological types of thyroid cancer in the nordic countries. Acta path.microbiol.scand. Sect. A. 89: 49 - 55 (1981)

33. Frauenhoffer C.M., A.S. Patchefsky, A. Cobanoglu: Thyroid carcinoma. Cancer 43: 2414 - 2421 (1979)

34. Gemsenjäger, E.: Zur chirurgischen Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome. Dtsch.med.Wschr. 103: 749 - 752 (1978)

35. Georgii, A.: Die epithelialen Tumoren der Schilddrüse. Verh.Dtsch.Ges.Path. 61: 191 (1977), zit. in (36)

36. Georgii, A., W. Lang: Frühe neoplastische Veränderungen in der Schilddrüse. Verh.Dtsch.Ges.Path. 63: 203 - 218 (1979)

37. Glanzmann, Ch., W. Horst, U.M. Lütolf: Therapie und Prognose der Struma maligna. Therapiewoche 27: 59 - 72 (1977)

38. Haferkamp, O.: Morphologie des Schilddrüsenkarzinoms, Therapiewoche 27: 13 - 17 (1977), zit. in (8)

39. Hakama, M: Different World thyroid Cancer rates. S. 66, in: Thyroid Cancer, UICC monograph series vol. 12, Ed. E. E. Hedinger. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 1969

40. Halter, A.: Zum Problem der malignen Rezidivstruma. Schweiz. med.Wschr. 106: 210 - 217 (1976), zit. in (8)

41. Harada, T., K. Shimaoka, K. Yakumaru, T.Taniguchi, K. Ito: Prognosis of thyroid carcinoma. International Advances in Surgical Oncology 4: 83 - 110 (1981)

42. Hazard, J.B.: Classification and staging of thyroid cancer. Journal of Surgical Oncology 16: 255 - 257 (1981)

43. Hedinger, C. (ed): Thyroid cancer. UICC Monograph.series, Vol. 12. Springer, Berlin/Heidelberg/New York (1969)

44. Hedinger, C., L.H. Sobin: Histological typing of thyroid tumours. International histological classification of tumours, No 11. WHO, Genf, 1974

45. Hedinger, C.: zur pathologischen Anatomie der Schilddrüsenerkrankungen, Freiburger Chirurgengespräch, Gödecke AG, 1975, S. 86 - 99, zit. in (8)

46. Hedinger, C.: Rationelle Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Therapiewoche 28: 9837 - 9844 (1978)

47. Heinze, H.G., Scriba, P.: Struma maligna; Endokrinologie und Diagnostik, Chirurg 47: 422 - 428 (1976), zit. in (63)

48. Heitz, P., H. Moser, J.J. Staub:Thyroid cancer. Cancer 37: 2329 - 2337 (1976)

49. Hirabayashi, R.N., S. Lindsay: Carcinoma of the thyroid gland: A statistical study of 390 patients. J. Clin Endocrinol Metab. 21: 1596 - 1610 (1961), zit. in (86)

50. Hofstätter, F.: Frequency and morphology of malignant tumours of the thyroid before and after deh introduction of iodine-prophylaxis. Virchows Arch. A Path.Anat. and Histol. 385: 263 - 270 (1980)

51. Hofstätter, F., S. Unterkircher: Histologische Kriterien zur Prognose der Struma maligna. Pathologie 1: 79 - 85 (1980

52. Horster, F.A., G. Klusmann, W. Wildmeister: Der Kropf: eine endemische Krankheit in der Bundesrepublik? Dtsch.Med. Wschr. 100: 8 - 15 (1975), zit. in (69)

53. Hubert J.P., P.D. Kiernan, O.H. Beahrs, W.M. Mc Conahey, L.B. Woolner: Occult papillary carcinoma of the thyroid. Arch.Surg. 115: 394 - 398 (1980)

54. Ito, J., S. Noguchi, N. Murakami, A. Noguchi: factors affecting the prognosis of patients with carcinoma of the thyroid. Surgery, Gynecology and Obstetries 150: 539 - 544 (1980)

55. Kaplan, E.L.: Operation of the irradiated gland for possible thyroid carcinoma: criteria, technique and results. In Radiation-Associated Thyroid Carcinoma, De Groot L.J., L.A. Frohman, E.L. Kaplan, S. Refetoff, editors, New York, Grune & Stratton, Inc., 1977, pp. 371 - 382

56. Keminger, K., K. Dinstl, D. Depisch: Struma maligna. Monographie, 350 - 356, Wien (1972)

57. Klein, E., H.G. Heinze, G. Hoffmann, D. Reinwein, C. Schneider: Therapie der Schilddrüsenmalignome, Dtsch.med. Wschr. 101: 835 - 839 (1976)

58. Krisch, K., R. Jakesz, R. Kokoschka, D. Depisch, B. Niederle, R. Roka, K. Dinstl: Das anaplastische Spindel- und Riesenzellkarzinom der Schilddrüse. Wiener klinische Wochenschrift 92: 122 - 127 (1980)

59. Ladurner, D., W. Zechmann: Die Früherfassung des Schilddrüsenkarzinoms im Strumaendemiegebiet. Wiener klinische Wochenschrift 94: 127 - 131 (1982)

60. Lang, W., A. Georgii, G. Stauch, E. Kienzle: The differentiation of atypical Adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland. Virchows Arch.. A Path. Anat. and Histol. 385: 125 - 141 (1980)

61. Langer, M., G. Madeddu, G. Dettori, F. Tanda, A.M. Solinas: Das Problem der Karzinomdiagnose im Schilddrüsenknoten. Schweiz.med.Wschr. 110: 1411 - 1414 (1980)

62. Löhrs, U., W. Permanetter, F. Spelsberg, M. Beitinger: Untersuchung zu Vorkommen und Ausbreitung der verschiedenen Schilddrüsenkarzinomformen in einem Struma-Endemiegebiet. Verh.dt.Ges. Path. 1977, S. 268 - 274, zit. in (8)

63. Löhrs, U., W. Permanetter, F. Spelsberg, M. Beitinger: Das Schilddrüsenkarzinom im bayerischen Struma-Endemiegebiet. Klin. Wochenschr. 58: 415 - 424 (1980)

64. Mazzaferri, E.L., R.L. Young: Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. Amer.J.Med. 70: 511 - 518 (1981)

65. Neracher, H., C. Hedinger: Klassifikation der Schilddrüsenmalignome nach der Nomenklatur der WHO 1974. Schweiz.med. Wschr. 105: 1000 - 1006 (1975), zit. in (23)

66. Noguchi, A., S. Noguchi, N. Murakami, J. Ito, S. Kudo: Practice of treatment for thyroid disorders - especially Badedow's disease and malignant goiter. Rinsyo To Kenkyu 53: 166 - 171, 1976 (Japanese), zit. in (41)

67. Paloyan, E.: Operation for the irradiated gland for possible thyroid carcinoma: criteria, technique and results. In Radiation - Associated Thyroid Carcinoma, De Groot L.J., L.A. Frohman, E.L. Kaplan, S. Refetoff, editors, New York, Grune & Stratton, Inc., 1977, pp. 383 - 394, zit. in (17)

68. Pedio, G., J. Nadig, C. Hedinger: Die Bedeutung der Feinnadelpunktion bei der Abklärung von Schilddrüsenmalignomen. Schweiz.med.Wschr. 107: 1928 - 1931 (1977)

69. Pickardt, C.R., B. Leisner, W. Igl, P.C. Seriba: Therapie der blanden Struma, Aussichten und differenzierte Indikation. Verk.Dtsch.Ges.Inn.Med. 87: 410 - 424 (1981)

70. Pottern,L.M., B.J. Stone, N.E. Day, L.W. Pickle, J.F. Fraumeni jr: Thyroid cancer in Connecticut, 1935 - 1975: An analysis by cell type. Amer.J.Epidem. 112: 764 - 774 (198

71. Preston-Martin, S., H.R. Menck: The epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles Country. The Western Journal of Medicine 131: 369 - 372 (1979)

72. Riccabona, G.: Die endemische Struma. Urban u. Schwarzenberg, München/Berlin/Wien (1972), zit. in (63)

73. Riccabona, G., S. Unterkircher: Zur Betreuung von Patienten mit maligner Struma. Z.Allg. Med. 57: 1906 - 1909 (1981)

74. Röher, H.D., R.A. Wahl: Der kalte Schilddrüsenknoten. Dtsch.med.Wschr. 106: 657 - 662 (1981)

75. Rose, R.G., M.P. Kelsey, W.O. Russel, M.L. Ibanez, E.C. White, R.L. Clark: Follow-up study of thyroid cancer treated by unilateral lobectomy. Am.J.Surg. 106: 494 - 500 (1963), zit. in (41)

76. Russel, M.A., E.F. Gilbert, W.F. Jaeschke: Prognostic features of thyroid cancer. Cancer (Philad.) 36: 553 (1975) zit. in (5)

77. Sampson, R.J., C.R. Key, C.R. Buscher, S. Jijina: Smallest forms of papillary carcinoma of the thyroid. A study of 141 micro carcinomas. Arch.Path. 91: 334 - 339 (1971), zit. in (12)

78. Selzer, G., L.B. Kahn, L. Albertyn: Primary malignant tumours of the thyroid gland. Cancer 40: 1501 - 1510 (1977)

79. Silverberg, S.G., R.A. Vidone: Carcinoma of the Thyroid in surgical and postmortem material. Analysis of 300 cases at autopsy and literature review. Ann.Surg.164: 261 - 299 (1966), zit. in (33)

80. Sobrinho-Simoes, M.A., M.C. Sambade, V. Goncalves: Latent thyroid carcinoma at autopsy. Cancer 43: 1702 - 1706 (1979)

81. Southwick, H.W., S.G. Economu, A.M., Sadore, V.E. Gould: Surgery of the irradiated gland for possible thyroid carcinoma: criteria, technique and results. In Radiation-Associated Thyroid-Carcinoma, De Groot L.J., L.A. Frohman, E.L. Kaplan, S. Refetoff, editors, New York, Grune & Stratton, Inc., 1977, pp. 395 - 406

82. Staunton, M.D., W.P. Greening: Treatment of thyroid cancer in 293 patients.Br.J.Surg. 63: 253 (1976), zit. in (54)

83. Steiner, E., F. Hofstätter, G. Riccabona: Kropfbefall der Tiroler Bevölkerung. Z.Allg.Med. 57: 1898 - 1901 (1981)

84. Tollefsen, H.R., J.J. De Cosse, R.V. Hutter: Papillary Carcinoma of the thyroid. Cancer (Philad.) 17: 1035 (1964), zit. in (34)

85. Tollefsen, H.R., Shah J.P., Huvos A.G.: Papillary carcinoma of the Thyroid, Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. Am.J.Surg. 124: 461 - 472 (1972), zit. in (41)

86. Tscholl-Ducommun, J., C.E. Hedinger: Papillary thyroid carcinomas, Virchows Arch.Pathol.Anat. 396: 19 - 39 (1982)

87. Verby, J.E., L.B. Woolner, F.T. Nobregg, L.T. Kurland, W.M. Mc Conahey: Thyroid cancer in Olmstead Country 1935 - 1965. J.nat.Cancer Inst. 43: 813 - 820 (1969), zit. in (12)

88. Wade, J.S.H.: The aetiology and diagnosis of malignant tumours of the thyroid gland. Br.J.Surg. 62: 760 (1975), zit. in (8)

89. Wanebo, H.J., W. Andrews, D.L. Kaiser: Thyroid cancer: Some basic considerations. Amer.J.Surg. 142: 474 - 479 (1981)

90. Waterhouse, J., C. Muir, P. Correa, J. Powell (Eds.): Cancer incidence in five continents. Vol. III. International Agency for Research on Cancer Scientific Publications No. 15. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1976, zit. in (32)

91. Williams, E.D., J.Doniach, O. Bjarnason, W. Michie: Thyroid cancer in an jodide rich area. Cancer 39: 215 - 222 (1977)

92. Woolner, L.B., M.L. Lemmon , O.H. Beahrs, B.M. Black, F.R. Keating, Jr.: Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: a study of 140 cases observed in an 30-year period: J.Clin. Endocrinol Metab.20: 89 (1960), zit. in (17)

93. Woolner, L.B., O.H. Beahrs, B.M. Black, W.M. Mc Conahey, F.R. Keating, Jr.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma. A study of 885 cases observed in a thirty year period. Am.J.Surg. 102: 354 - 387 (1961), zit. in (41)

94. Woolner, L.B., O.H. Beahrs, B.M. Black, W.M. Mc Conahey, F.R. Keating, Jr.: Thyroid carcinoma: general considerations and follow-up data on 1181 cases. In Thyroid Neoplasia, Young S., D.R. Inman, editors, New York, Academic Press, 1968, pp. 51 - 77, zit. in (17)

95. Woolner, L.B., O.H. Beahrs, B.M. Black, W.M. Mc Conahey: Long term survival rates. In: Hedinger Chr. (Hrsg.): Thyroid cancer. UICC Monograph Series, Vol. 12, S. 326 - 330. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1969, zit. in (12)

96. Woolner, L.B.: Thyroid carcinoma: pathologie classification with data on prognosis. Semin Nucl.Med. 1: 481 - 502 (1971), zit. in (86)

Lebenslauf

Am 29. Juli 1954 wurde ich als Sohn des Bauleiters Günther Schubert und seiner Frau Anneliese, geb. Spiller, in München geboren. Von 1960 - 1964 besuchte ich die Volksschule Neubiberg und von 1964 - 1973 das mathematisch-naturwissenschaftliche Asam-Gymnasium in München. Dort legte ich nach insgesamt 13 Schuljahren die Reifeprüfung ab. Von 1973 - 1975 leistete ich Wehrdienst bei der Deutschen Bundeswehr. Nach einem 2 Semester währenden Studium der kath. Theologie an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München und einem längeren Krankenpflege-Praktikum entschloß ich mich zum Studium der Medizin und erhielt im Sommersemester 1978 die Zulassung. Im April 1980 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im April 1981 den ersten, im April 1983 den zweiten und im April 1984 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Am 14. Mai 1984 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seit 1. August 1984 arbeite ich als Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Trostberg.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Udo Löhrs danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, seine jederzeit freundliche Unterstützung und hilfreiche Kritik.

Herrn Professor Dr. Hölzel vom Institut für medizinische Datenverarbeitung und Statistik der Universität München und seinen Mitarbeitern danke ich für ihre unermüdliche und geduldige Hilfe bei der Datenverarbeitung.

Den Herren Chefärzten der betreffenden Kliniken und ihren zuständigen Mitarbeitern danke ich sehr herzlich für ihr bekundetes Interesse und großzügiges Entgegenkommen.

Frau Gottschalk vom Pathologischen Institut der Universität München und ihren Mitarbeitern danke ich für ihre verständnisvolle und stets heitere Unterstützung mit Rat und Tat.

Frau Kloos danke ich für die überaus rasche und akkurate Anfertigung des Manuskripts.

Herrn TobiasLehn gilt mein Dank für die elegante graphische Gestaltung der zahlreichen Abbildungen.

Nicht zuletzt meiner Frau Susanne gilt mein herzlicher Dank für die Durchsicht des Manuskripts und für die viele gemeinsame Zeit, die sie für diese Arbeit geopfert hat.